



Olgu örnekleriyle şizofreni tedavisinde kılavuzlar  
ve günlük  
uygulamada sık karşılaşılan sorunlar.

Doç. Dr. Ömer BÖKE  
TPD Samsun Şubesi  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D.

TPD Eğitim Toplantıları  
16 Haziran 2012  
ADANA

1

## Alt Başlıklar

- Antipsikotiklerin (AP) genel özellikleri
- AP'lerin farmakodinamik ve farmakogenetik özellikleri
- İlk psikotik dönem tedavisi
- Şizofreni tedavi kılavuz basamakları
- Ayır ayrı basamaklarda yaşanan zorluklar

2

### Kullandığımız Antipsikotikler

Fenotiyazin	Alifatik: Klorpromazin, Piperazin: Flufenazin,
Butirofenon	Haloperidol
Difenilbütülpiperidin	Pimozid
Tiyoksanten	Alifatik: Zuklopentiksol, Flupentiksol
Benzamid	Sülpirid, Amisülpirid
Dibenzepin	Dibenzodiazepin: Klozapin Dibenzotiazepin: Ketiypapin
Tiyobenzodiazepin	Olanzapin
Benzisokzasol	Risperidon, Paliperidon
Benzisotiazol piperazin	Ziprasidon
İmidazolidinon	Sertindol
Kinolinon	Aripiprazol

3

### Kullandığımız Antipsikotikler

Fenotiyazin	Alifatik: Klorpromazin, Piperazin: Flufenazin,
Butirofenon	Haloperidol
Difenilbütülpiperidin	Pimozid
Tiyoksanten	Alifatik: Zuklopentiksol, Flupentiksol
Benzamid	Sülpirid, Amisülpirid
Dibenzepin	Dibenzodiazepin: Klozapin Dibenzotiazepin: Ketiypapin
Tiyobenzodiazepin	Olanzapin
Benzisokzasol	Risperidon, Paliperidon
Benzisotiazol piperazin	Ziprasidon
İmidazolidinon	Sertindol
Kinolinon	Aripiprazol

4

## Ülkemizde Bulunmayan Antipsikotikler

### BKAP

- Prochlorperazin
- Loxapine
- Thiothixene
- Perphenazin

### İKAP

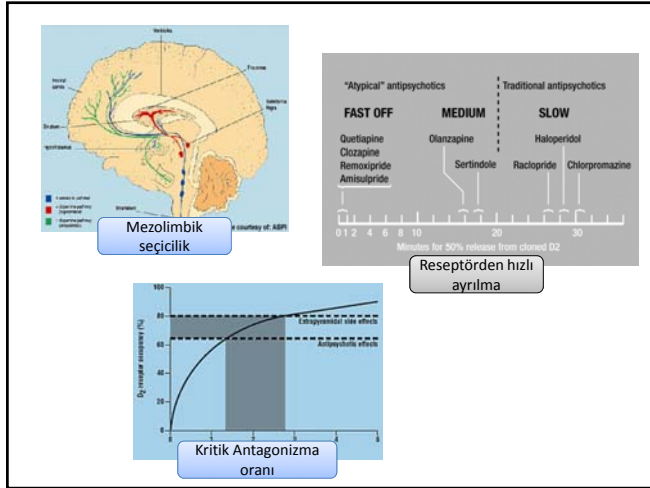
- Asenapin
- Iloperidon
- Lurasidone

5

### Receptor Binding Profile of Antipsychotics

	Haldol	Cloz	Risp	Olanz	Quet	Zipras	Aripip
D <sub>2</sub>	0.7	126	4	11	770	5	0.45*
5-HT <sub>2A</sub>	45	16	0.5	4	31	0.4	3.4*
α <sub>1</sub>	6	7	0.7	19	8.1	11	47
H <sub>1</sub>	440	6	20	7	19	50	61*
M <sub>1</sub>	>1,500	1.0	10,000	1.9	1,400	>1,000	>10,000

Data represented as K<sub>i</sub> (nM).  
\*Data with cloned human receptors.  
Bymaster et al, 1996; Seeger et al, 1995; Arnt & Skarsfeldt, 1998; Goldstein 2002

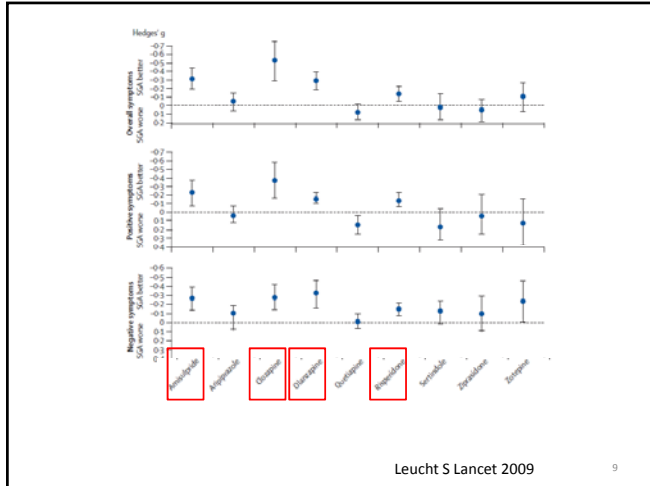


## Farmakokinetik Özellikler

	KET	ZİP	KLO	AMİ	HAL	RİS	PALİ	OLA	ARİ	SER
Yarılma Ömrü	6-7 XR 24	7	12	12	12-38	3	21-30	30	50	50
Plazmada zirve	2	5	1-4	3-4	24	1-2	24	6	3-5	10
Metabolizma	3A4	3A4	1A2 2C19 3A4	renal	3A4	2D6 3A4	<10 KC	1A2 2D6 3A4	2D6 3A4	2D6 3A4

## Titrasyon - Periferik Yan Etkiler- İlaç Etkileşimi

8

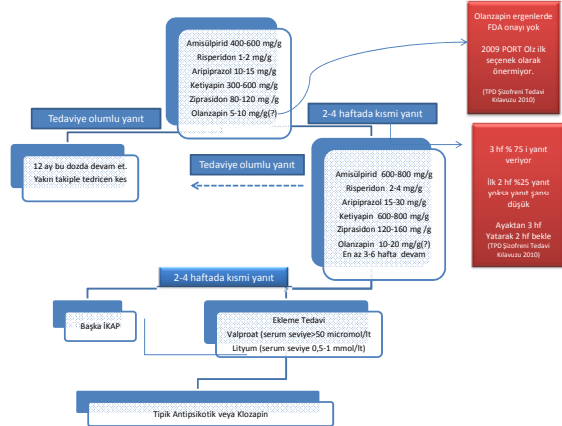


## Şizofreni Tedavi Algoritmaları

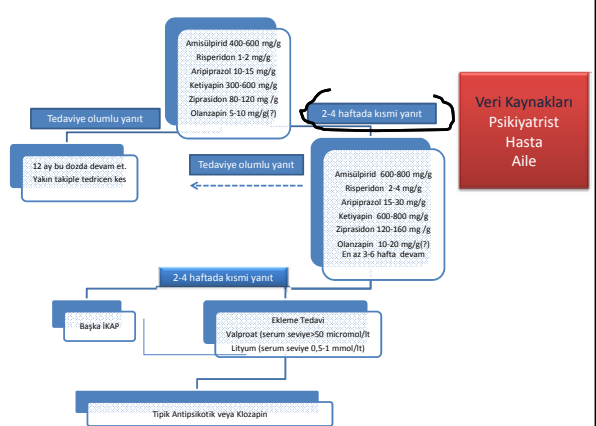
	Expert <sup>1</sup> 1999	APA <sup>2</sup> 2004	PORT <sup>3</sup> 2004	IPAP <sup>4</sup> 2005	TMAP <sup>5</sup> 2006	NICE <sup>6</sup> 2009
First Episode	SGA	SGA	SGA, FGA	SGA	SGA	SGA, FGA
Second Choice	SGA	SGA, FGA, Clozapine	SGA, FGA	SGA	SGA, FGA	SGA, FGA
Third Choice	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine
Fourth Choice	Clozapine Augmentation	Clozapine Augmentation	–	Clozapine Augmentation, SGA	Clozapine Augmentation	Clozapine Augmentation
Fifth Choice	–	–	–	–	SGA, FGA	–
Sixth Choice	–	–	–	–	Combinations	–

Moore TA 2011

## İLK PSİKOTİK DÖNEM TEDAVİSİ



## İLK PSİKOTİK DÖNEM TEDAVİSİ

Veri Kaynakları  
Psikiyatrist  
Hasta  
Aile

## İlk Epizod - Yüksek Risk

### Olgu 1

- 22 Y YO Öğrenci
- Premorbid şizoid özellikler
- Yurtta oda arkadaşları ile problem
- Bana zarar verirler endişesi
- İkinci derece iki yakını Ş tanısı ile Leponex kullanıyor

### Olgu 2

- 18 Y OSS hazırlanıyor
- Premorbid özellik yok
- Aile öyküsü yok
- 3 ay önce kız arkadaş problemi
- Ders başarısı düşüyor
- Sosyal çekilme
- Sürekli bilgisayar başında (CD ler hazırlıyor)

13

## Olgu

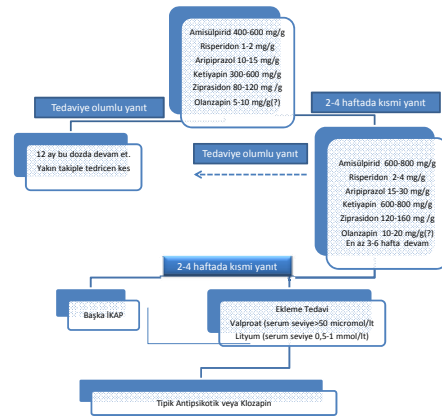
- 30Y B.
- Normal çocukluk, sosyabilitesi iyi, boş vakit değerlendirme nitelikli
- Tıp fakültesi 4. sınıfa kadar rahat okuyor
- 4. sınıftan sonra akademik başarı düşüklüğü
- Sosyal geri çekilme, kuşkuculuk, garip yüz hareketleri
- Subpsikotik semptomlar hiç psikiyatrik değerlendirme yapılmadan 4-5 sene sürmüş

Agarkar S. Clinical Schizophrenia and Related Disorders 2012

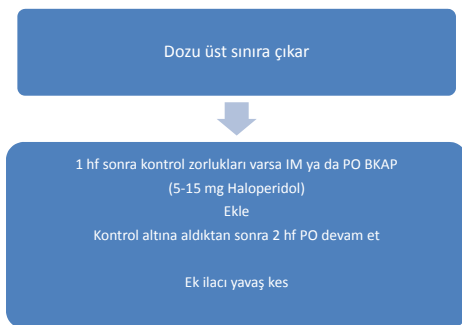
- 29 Y da baba ile münakaşadan sonra kendisini arabadan atmaya çalışınca psikiyatri muayenesi
- Hastaneye yatış
- Tüm bedende sallanma hareketleri
- Yere yatıyor bedeninin sallanmasını durduramıyor
- Otururken boynunu geriye doğru itiyor.
- Boynunu kırmak istediğini söylüyor.
- Bazen de birilerinin boynunu çektiğini söylüyor.
- Perseküsyon hezeyanları
- Affetti düz
- Kişisel bakıma dikkat etmiyor
- Organik patoloji dışlanmış
- Olanzapine yanıt alınmış
- Ayaktan ted almıyor
- 1 yılda üç yatış. Son yatıştan sonra da ted uyumu bozuk

Agarkar S. Clinical Schizophrenia and Related Disorders 2012

## İLK PSİKOTİK DÖNEM TEDAVİSİ



## Tedaviye Kısmen veya Tümüyle Uyan Hastada Alevlenme



TPD Şizofreni Tedavi Kılavuzu 2010

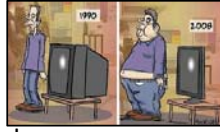
## ŞİZOFRENİ TEDAVİ ALGORİTMALARI

1. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
2. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
3. BASAMAK	Klozapin
4. BASAMAK	Klozapin Ekleme
5. BASAMAK	EKT
6. BASAMAK	Kombine Antipsikotik Tedavi

18

## Antipsikotik Değiştirme Sanatı

- **Mümkünse önlemek gerekir.**



- Kullanılan AP'ye optimal yanıt alınamıyor.
- Kullanılan AP tolere edilemiyor.
- Kullanılan AP'ye uyum kötü.
- Kullanılan AP'in uzun süreli riskleri var.

Stahl 2008

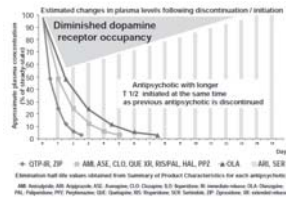
19

## Farmakodinamik Rebound

Reseptör	Blokaj Etkisi	Rebound/Çekilme Etkisi
D2	Antipsikotik, antimanik, antiagresyon, EPS	Psikoz, mani, geri çekilme diskinezi
H1	Sedasyon, kilo alımı, anti-EPS	Anksiyete, ajitasyon, insomnia, EPS
M1	Bellek, kognisyon, Anti EPS	Ajitasyon, konfüzyon, psikoz, anksiyete
M2	Bulanık görme, konstipasyon	Diare, terleme, blanti, kusma, kas ağrıları, yorgunluk (grip benzeri)

Christoph 2008 TPD J Am Acad Child Adolesc Psych

## Farmakokinetik Rebound



- Yeni ilaç yeterli emilmezse (aç ziprasidon)
- Yan etki nedeniyle yavaş titrasyon (Kl2)
- Kan beyin bariyerini geçişte farklılık (Ris-Pal)
- Değiştirilen ilacın yarı ömrü farklı ise (Ket-Hal)

Correll CU 2010

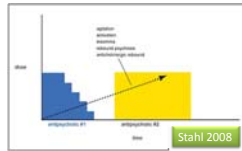
21

## AP Değiştirme Stratejileri

- Aniden Kesme
- Çapraz Titrasyon
- Beraber Kullanma - Kesme

22

## Aniden Kesme

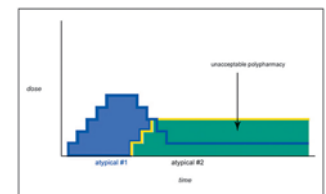
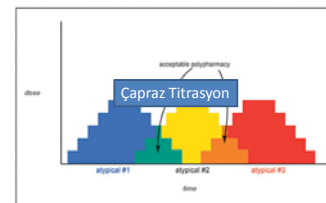


Stahl 2008

Geri Çekilme Problemi	Zaman	Müdahale
Psikotik alevlenme	2-3 hafta	Yakın gözlem, Bzd ekle, yeni ilacı daha hızlı artır Eski ilacı artırmayı veya vermeyi değerlendir
Antikolinerjik çekilme	İlk günler	Hafifse sadece gözle Ciddi ise antikolinerjik ver Eski ilacı artırmayı veya vermeyi değerlendir
Çekilme diskinezi	2-4 hafta	Hastaya bilgi ver, titrasyonu yavaşlat Eski ilacı artırmayı veya vermeyi değerlendir
Rebound akatizi	İlk günler	Önlemek için değişimden sonraki bir ay antikolinerjiğe devam et
Rebound parkinsonizm	İlk hafta	Uygun anti EPS ilaç ile tedavi
Rebound distoni	İlk günler	Antikolinerjiğe yeniden başla veya ekle

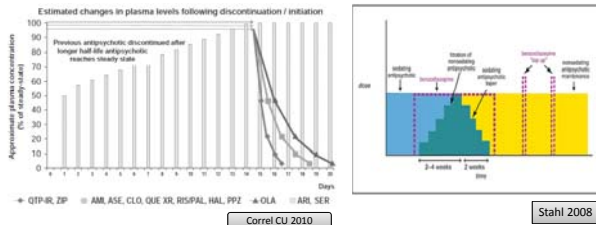
Burns T 2002 Curr Med Res Opin.

23



Stahl 2008

## Beraber Kullanma- Kesme (Overlap and Taper)

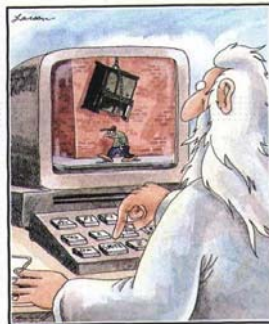


25

## Expert Consensus Guideline Series Treatment of Schizophrenia 1999

Konu	Öneri
Değişim Yöntemi	Çapraz titrasyon Beraber kullanma-kesme
Değişim Süresi	Değişim klozapin içermiyorsa 4-5 hafta Değişimde klozapin varsa 7-8 hafta
Çok yavaş değişimi gerektiren faktörler	Şiddet, intihar öyküsü Hatalık seyrinin ciddi olması İlk antipsikotik yüksek doz kullanılması

26



27

<http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntipsychotics>

from	to	Am	Ar	Ch	Cp	Hp	Ol	Pi	Qu	Rd	Sd	Sr	Zi	RA	Df	Di	Dh	Do	Dp	Dr	Dz	Mz	
Am	Amisulpride	—	AmAr	AmCh	AmCp	AmHp	AmOl	AmPi	AmQu	AmRd	AmSd	AmSr	AmZi	AmRA	AmDf	AmDi	AmDh	AmDo	AmDp	AmDr	AmDz	AmMz	
Ar	Aripiprazole	ArAm	—	ArCh	ArCp	ArHp	ArOl	ArPi	ArQu	ArRd	ArSd	ArSr	ArZi	ArRA	ArDf	ArDi	ArDh	ArDo	ArDp	ArDr	ArDz	ArMz	
Ch	Chlorpromazine	ChAm	ChAr	—	ChCp	ChHp	ChOl	ChPi	ChQu	ChRd	ChSd	ChSr	ChZi	ChRA	ChDf	ChDi	ChDh	ChDo	ChDp	ChDr	ChDz	ChMz	
Cp	Clozapine	CpAm	CpAr	CpCh	—	CpHp	CpOl	CpPi	CpQu	CpRd	CpSd	CpSr	CpZi	CpRA	CpDf	CpDi	CpDh	CpDo	CpDp	CpDr	CpDz	CpMz	
Hp	Haloperidol	HpAm	HpAr	HpCh	HpCp	—	HpOl	HpPi	HpQu	HpRd	HpSd	HpSr	HpZi	HpRA	HpDf	HpDi	HpDh	HpDo	HpDp	HpDr	HpDz	HpMz	
Ol	Olanzapine	OlAm	OlAr	OlCh	OlCp	OlHp	—	OlPi	OlQu	OlRd	OlSd	OlSr	OlZi	OlRA	OlDf	OlDi	OlDh	OlDo	OlDp	OlDr	OlDz	OlMz	
Pi	Pimozide	PiAm	PiAr	PiCh	PiCp	PiHp	PiOl	—	PiQu	PiRd	PiSd	PiSr	PiZi	PiRA	PiDf	PiDi	PiDh	PiDo	PiDp	PiDr	PiDz	PiMz	
Qu	Quetiapine	QuAm	QuAr	QuCh	QuCp	QuHp	QuOl	QuPi	—	QuRd	QuSd	QuSr	QuZi	QuRA	QuDf	QuDi	QuDh	QuDo	QuDp	QuDr	QuDz	QuMz	
Rd	Risperidone	RdAm	RdAr	RdCh	RdCp	RdHp	RdOl	RdPi	RdQu	—	RdSd	RdSr	RdZi	RdRA	RdDf	RdDi	RdDh	RdDo	RdDp	RdDr	RdDz	RdMz	
Sd	Sertindole	SdAm	SdAr	SdCh	SdCp	SdHp	SdOl	SdPi	SdQu	SdRd	—	SdSr	SdZi	SdRA	SdDf	SdDi	SdDh	SdDo	SdDp	SdDr	SdDz	SdMz	
Sr	Sulpiride	SrAm	SrAr	SrCh	SrCp	SrHp	SrOl	SrPi	SrQu	SrRd	SrSd	—	SrZi	SrRA	SrDf	SrDi	SrDh	SrDo	SrDp	SrDr	SrDz	SrMz	
Zi	Ziprasidone	ZiAm	ZiAr	ZiCh	ZiCp	ZiHp	ZiOl	ZiPi	ZiQu	ZiRd	ZiSd	ZiSr	—	ZiRA	ZiDf	ZiDi	ZiDh	ZiDo	ZiDp	ZiDr	ZiDz	ZiMz	
RA	Rest AP	RAAm	RAAr	RACH	RACp	RAHp	RAOl	RAPi	RAQu	RARd	RASd	RASr	RAZi	—	RADf	RADi	RADh	RADo	RADp	RADr	RADz	RAMz	
Df	Fluphenazine_LA	DfAm	DfAr	DfCh	DfCp	DfHp	DfOl	DfPi	DfQu	DfRd	DfSd	DfSr	DfZi	DfRA	—	DfDi	DfDh	DfDo	DfDp	DfDr	DfDz	DfMz	
Di	Flupenthixol_LA	DiAm	DiAr	DiCh	DiCp	DiHp	DiOl	DiPi	DiQu	DiRd	DiSd	DiSr	DiZi	DiRA	DiDf	—	DiDh	DiDo	DiDp	DiDr	DiDz	DiMz	
Dh	Haloperidol_LA	DhAm	DhAr	DhCh	DhCp	DhHp	DhOl	DhPi	DhQu	DhRd	DhSd	DhSr	DhZi	DhRA	DhDf	DhDi	—	DhDh	DhDo	DhDp	DhDr	DhDz	DhMz
Do	Olanzapine_LA	DoAm	DoAr	DoCh	DoCp	DoHp	DoOl	DoPi	DoQu	DoRd	DoSd	DoSr	DoZi	DoRA	DoDf	DoDi	DoDh	—	DoDo	DoDp	DoDr	DoDz	DoMz

28

## Quetiapine-Aripiprazole

Switch medication from Quetiapine to Aripiprazole

### Stop Quetiapine

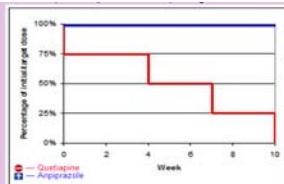
- Week 1-3: approx. 75% of initial dose
- Week 4-6: approx. 50% of initial dose
- Week 7-9: approx. 25% of initial dose
- Week 10: stop

### Start Aripiprazole

- Day 1: Start drug at target dose

### More information

- During this switch you could monitor ECG, especially in patients prone to QT-conduction problems.
- There is a possibility of QT interval prolongation.<sup>[1]</sup>



29

### Stop Clozapine

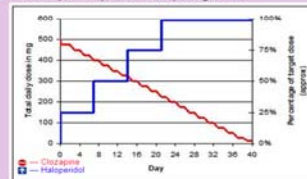
- Day 1: Decrease daily dose with 25 mg every 2 days

### Start Haloperidol

- Week 1: approx. 25% of target dose
- Week 2: approx. 50% of target dose
- Week 3: approx. 75% of target dose
- Week 4: target dose

### More information

- Clozapine is generally considered to be more effective than other antipsychotic drugs. Clozapine is often used in treatment-resistant schizophrenia (poor treatment response to 2 or more antipsychotic drugs). So a switch from clozapine to another antipsychotic drug could cause problems regarding effectiveness.<sup>[1] [2] [3]</sup>
- During this switch you could monitor ECG, especially in patients prone to QT-conduction problems.
- There is a possibility of QT interval prolongation.<sup>[4]</sup>



1. McEvoy J P et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to first-line therapy. 2006; 163:600-610.

30

## Risperidone LA-Amisulpride

Switch medication from Risperidone\_LA to Amisulpride

## Stop Risperidone\_LA

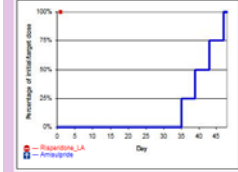
- Day 1: Last depot injection

## Start Amisulpride

- Day 26-38: approx. 25% of target dose
- Day 39-42: approx. 50% of target dose
- Day 43-46: approx. 75% of target dose
- Day 47: target dose

## More information

- During this switch you could monitor ECG, especially in patients prone to QT-conduction problems.
- There is a possibility of QT interval prolongation.



1. J. Bollenberger, C. Müller, J. D. Finkbeiner, J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. Int Clin Psychopharmacol. 2005 Sep;20(5):243-51.

31



- Haloperidol 20 mg/gün,
- Olanzapin 20 mg/gün,
- Ketiypin 300 mg/gün,
- Clopixol depo 2 hf. ara ile IM

32

## ŞİZOFRENİ TEDAVİ ALGORİTMALARI

1. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
2. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
3. BASAMAK	Klozapin
4. BASAMAK	Klozapin Ekleme
5. BASAMAK	EKT
6. BASAMAK	Kombine Antipsikotik Tedavi

33

## Klozapin

- İlk İKAP
- Klozapin tedavisi bırakıldığında ortaya çıkan relapsa, tekrar klozapinin yanıt verme oranı düşük(Castle DJ 2008)
- CYP 1A2 metaboliti (Sigara, Fluvoxamin, Ciprofloksasin )
- Kişiler arası doz-serum konsantrasyon ilişkisi çok farklı
- Kan düzeyi ölçülmeli
  - Bazı olgularda 250ng/ml de etkinlik
  - 350-420 ng/ml kabul edilen terapötik aralık
  - 350 ng/ml de YE iki misli fazla
  - 900 ng/ml üstü toksik
- Ortalama etkin doz 300-400 mg/gün, Max Doz 900 mg
- Kan kararlılık seviyesi 5- 7 gün sonra
- Etkinin değerlendirilmesi en az 6 hafta sonra

34

## Klozapin Doza Bağımlı Yan Etkiler

	Önerilen Tedavi
SSS	
Nöbet	Valproat, lamotrigin
Sedasyon	Modafinil, metilfenidat
OK Belirtir	DBT, SSRI, Kloripramin
Kardiak	
Taşikardi	Beta bloker
Ortostatik Hipotansiyon	Eğitim, yeterli sıvı
Diğer	
Konstipasyon	Diet, yeterli sıvı, laksatif
Enüresis	Desmopressin
Hipersalivasyon	Atropinli göz damlası
	amitriptilin, amisulpirid, difenhidramin

Doza bağlı YE ler uyumu belirleyen en önemli faktörlerden biri

35

ILLNESS DETAILS	
Diagnosis: _____	
Duration of illness in years: _____	
Age of onset of illness: _____	
REASON FOR REFERRAL FOR CLOZAPINE	
Unresponsive to previous antipsychotic therapies: <input type="checkbox"/>	
Intolerant of previous therapies: <input type="checkbox"/>	
Additions/comments: _____	
COMPLIANCE DETAILS	
Has compliance with oral drug therapy in the past been satisfactory? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
If "No" how do you intend to manage this? _____	
Is the patient able to give informed consent? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
If yes, has the Patient Information Sheet been explained to the patient? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Has the patient and/or carer signed the consent form? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Has the patient agreed to have the current antipsychotics substituted? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Is the patient willing to take clozapine and comply with the required blood monitoring? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Has the family/carers been supplied with information? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
MEDICAL CONDITIONS	
Does the patient suffer from any chronic medical condition:	
Cardiovascular Disease	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Bone Marrow Disorders	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Renal/hepatic	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Prostatic Hypertrophy	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

BASELINE SOCIAL FUNCTION							BASELINE SYMPTOMS						
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Normal							Normal						
Severity II							Severity II						
GP DETAILS													
Name:							Ph Number:			Fax Number:			
Address:							Suburb:			Postcode:			
INITIATING CONSULTANT													
Location of commencement:													
Name:													
I submit that this patient has fulfilled the indications for inclusion for Clozapine Treatment as detailed													
Signed:													
JAMIS and Program:													
Contact No:													
Return to Clozapine Coordinator													
Name													
Signature													
Designation													
Date													

## Olgu Y.E.K.

- 26 Y. E. B.
- Uykusuzluk, içinde daralma, kulağına ses gelmesi, halüsinasyon görme yakınması ile müracaat etmiş
- 10 yıldır Skz ile takip ediliyor,
- 4-5 defa Bakırköy, 3 defa Samsun RSHH'de yatarak tedavi görmüş.
- 2004 yılında cinsel taciz suçu ile 8 ay hapis yatmış.
- Son 1 aydır kötüleşmiş. Perseküsyon ve dini hezeyanları var.
  - Haloperidol 20 mg/gün,
  - Olanzapin 20 mg/gün,
  - Ketiypin 300 mg/gün,
  - Clopixol depo 2 hf. ara ile kullanıyor. (son 6 aylık tedavi)
- BPRS 39 PANSS 92
- Orta okul mezunu, aile desteği yetersiz, ilaç ve hastalık hakkında olabildiğince bilgili.
- Tedavi ekibi ile işbirliği yapıyor.

## Olgu

- 35 Y
- 5 yıldır giderek kötüleşen psikotik tablonun olduğu Şizoafektif Bozukluk
- Defalarca hastaneye yatış
- Birden çok antipsikotikçe yanıtız
- ECT ye kısmi yanıt
- 200 mg Clz'e yanıt var
- 3. hafta inspirasyonda sol omuz ağrısı, öksürük, halsizlik, hafif ateş
- EKG, EKO N
- Troponin, Sedim, CRP yüksek

Andrew J. AJP 2010

39

## Olgu

- Myokardit şüphesi ile Clz kesilip Olz başlanmış.
- Hasta hızla dekompanze olmuş
- İki hafta sonra EKG, EKO, Kardiyak MRI ve kan testleri N
- Kardiyoloji konsültasyonunda Myokardit tanısı şüpheli olarak değerlendirilmiş
- Aile ile görüşülerek yeniden Clz başlanmış
- 550 mg/gün e çıkmış. Serum seviyesi 250 ng/ml
- Yan etki yok, psikoz düzelmiş.

Andrew J. AJP 2010

40

## ŞİZOFRENİ TEDAVİ ALGORİTMALARI

1. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
2. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
3. BASAMAK	Klozapin
4. BASAMAK	Klozapin Ekleme
5. BASAMAK	EKT
6. BASAMAK	Kombine Antipsikotik Tedavi

41

## Klozapin Ekleme Tedavileri

- Risperidon
- Amisülpirid
- Aripiprazol
- Ketiypin
- Lamotrijin
  - ile ilgili olumlu DBPC çalışma var

42

## ŞİZOFRENİ TEDAVİ ALGORİTMALARI

1. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
2. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
3. BASAMAK	Klozapin
4. BASAMAK	Klozapin Ekleme
5. BASAMAK	EKT
6. BASAMAK	Kombine Antipsikotik Tedavi

43

## Olgu (literatür)

- 19 Y E B
- 13 Y PŞ tanısı almış
- Okul başarısı düşüklüğü ve sosyal çekilme ilk yakınmaları
- İnsanlara ve eşyalara zarar vermesi ile ilgili komut verici sesler duyuyor
- 13 Y da 11 ay ergen psikiyatri kliniğinde yatırılıyor
- Bir çok AP kullanılmış. Yanıt alınamamış.
- İyi olmadığı için aile çıkarmış. Alternatif tedaviler uygulanmış.
- 17 Y. Clz başlanmış. Standart dozda serum Clz seviyesi çok düşük.
- 1800 mg/gün dozuna çıkılmış.
- Serum düzeyleri 800-1000 ng/dl seviyelerinde tutulmuş.
- Clonazepam 6mg/gün ve Aripiprazol 20 mg/gün eklenmiş.

Keller S. J. ECT, 2009

44

- Yakın gözlemlerle yüksek okula başlamış
- Hayvan çiftliğinde gönüllü olarak çalışıyor
- Hala ailesine vurmasını, bağırmasını, tekmelemesini söyleyen sesler duyuyor.
- Hipersalivasyon ve sedasyon dışında YE yok.
- ECT öncesi BPRS 34
- İlk 4 hafta 3/hf, ikinci 4 hf 2/hf, 20 ECT yapılmış
- İdame için 1/ay ECT devam.
- İlk 7 ECT sonrası BPRS 29
- Evde şiddet ortadan kalkmış.
- İdame tedavisine geçildikten sonra hafif öfke patlamaları tekrar görülmeye başlamış.

45

## ŞİZOFRENİ TEDAVİ ALGORİTMALARI

1. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
2. BASAMAK	BKAP veya İKAP (Kısmi yanıt varsa DDD)
3. BASAMAK	Klozapin
4. BASAMAK	Klozapin Ekleme
5. BASAMAK	EKT
6. BASAMAK	Kombine Antipsikotik Tedavi

46

## Kombine Antipsikotik Tedavi

- Hastanede uzun kalmaya neden olur
- Pahalı
- Yen etki çok
- Mortaliteye neden olur
- İki olumlu metaanaliz var(Klz ekleme ile ilgili).
- Kombine AP'den monoterapiye geçişi sınavan 3 çalışmada, hastaların %50-67 si sorun yaşamamış.

Gallego J.A. SCH Res 2012

47

## Kombine Antipsikotik Tedavi Rasyonelleri

- D2/3 receptor blokajını arttırmak
- 5HT2 A/D2 antagonizma oranını artırma
- Farmakokinetik etkileşimlerden faydalanmak
- Yan etkileri azaltmak

48



## Antipsikotik Kombinasyonu

### Bakırköy RSHH

- %48 (133/270)
- Tipik+Tipik % 65
- Atipik+ Tipik %33
- Atipik+ Atipik %2

### Samsun RSHH

- %40 (348/867)
- Tipik+Tipik % 24
- Atipik+ Tipik % 56
- Atipik+ Atipik %18

Çoğu çalışmada Atipik Tipik kombinasyonu sık kullanılmış (%65). En sık tercih edilen kombinasyon (Langan 2010)

49

Tablo 4: Çoklu antipsikotik tedavide en sık kullanılan ilaçlar

Tipik+Tipik	86 (%64,6)
Haloperidol+Klorpromazin	34 (%25,5)
Haloperidol+Flufenazin d.	26 (%19,5)
Haloperidol+Flufenazin d.+Klorpromazin	12 (%9,0)
Diğer	14 (%10,6)
Tipik+Atipik	44 (%33,0)
Haloperidol+Risperidon	6 (%4,5)
Haloperidol+Klozapin	6 (%4,5)
Haloperidol+Amisülpirid	4 (%3,0)
Haloperidol+Olanzapin	3 (%2,3)
Diğer	25 (%18,7)
Atipik+Atipik	3 (%2,4)
Risperidon+Olanzapin	1 (%0,8)
Klozapin+Amisülpirid	1 (%0,8)
Ketyapin+Amisülpirid	1 (%0,8)
Toplam	133 (%100,0)

Tablo 4: Çoklu antipsikotik tedavide en sık kullanılan ilaçlar

Sülpind+Zukloperiksol depo	104 (% 27,15)
Haloperidol+Klorpromazin	60 (%15,64)
Amisülpind+Klozapin	36 (% 9,33)
Risperidon+Haloperidol	28 (% 7,31)
Zukloperiksol+Haloperidol	28 (% 7,31)
Olanzapin+Haloperidol	15 (% 3,91)
Risperidon+Tiroidozin	13 (% 3,39)
Sülpind+Haloperidol	13 (% 3,39)
Risperidon+Zukloperiksol depo	10 (% 2,61)
Risperidon+Klorpromazin	8 (% 2,08)

Özalmete 2009 Bakırköy

Böke 2006 Samsun RSHH

50

## Haloperidol Klorpromazin Kombinasyonu

Drug.com  
Interactions between your selected drugs

**haloperidol + chlorpromazine**  
Applies to: haloperidol, chlorpromazine

**MONITOR CLOSELY.** Haloperidol can cause dose-related prolongation of the QT interval. Theoretically, coadministration with other agents that can prolong the QT interval may result in elevated risk of ventricular arrhythmias, including ventricular tachycardia and torsade de pointes, because of additive arrhythmogenic potential related to their effects on cardiac conduction. Haloperidol treatment alone has been associated with a number of reported cases of torsade de pointes and sudden death. The majority of cases involved intravenous administration or use of higher than recommended dosages. In general, the risk of an individual

Medscape NEWS REFERENCE EDUCATION

Patient Regimen: haloperidol, chlorpromazine

4 Interactions Found

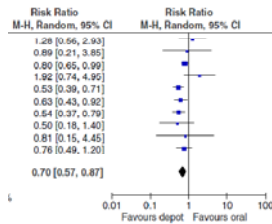
**Serious - Use Alternative**  
**chlorpromazine + haloperidol**  
chlorpromazine and haloperidol both increase QTc interval. Serious - Use Alternative.

**Significant - Monitor Closely**  
**chlorpromazine + haloperidol**  
chlorpromazine and haloperidol both increase anticholinergic effects, including extrapyramidal symptoms and neuroleptic malignant syndrome. Significant - Monitor Closely.  
**chlorpromazine + haloperidol**  
chlorpromazine and haloperidol both increase sedation. Significant - Monitor Closely.

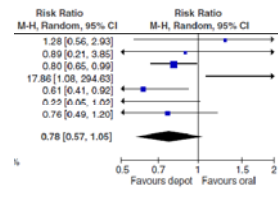
**Minor**  
**haloperidol + chlorpromazine**  
haloperidol will increase the level or effect of chlorpromazine by affecting hepatic enzyme CYP2D6 metabolism. Minor or non-significant interaction.

Schizophrenia Research 127 (2011) 83–92  
Contents lists available at ScienceDirect  
Schizophrenia Research  
journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials  
Claudia Leucht<sup>a</sup>, Stephan Heres<sup>a</sup>, John M. Kane<sup>b</sup>, Werner Kissling<sup>a</sup>



Alevlenme hızı



Hastaneye yatma hızı

53

## Prevalence of Concomitant Oral Antipsychotic Drug Use Among Patients Treated With Long-Acting, Intramuscular, Antipsychotic Medications

Neil Krishan Aggarwal, MD, MA,\*† Michael J. Sernyak, MD,\*† and Robert A. Rosenheck, MD†‡  
Journal of Clinical Psychopharmacology • Volume 32, Number 3, June 2012

GİRİŞ: Depo AP ile beraber po AP kullanımı ile ilgili klinik veya deneysel hiçbir yazı bulunmamaktadır.

TABLE 2. Use of Concomitant Oral Medications With LAI Antipsychotics by LAI Agent

	Total	%	Haloperidol	%	Fluphenazine	%	Risperidone	%	P
No.	124		60		46		18		
Any oral antipsychotic	57	46.0	27	45.0	19	41.3	11	61.1	0.35

TARTIŞMA: Depo AP ilaç uyumuna bir çözüm olarak veriliyorsa klinisyenler neden po AP ekliyor bilmiyoruz.

54

## ÖZETLE

- Antipsikotiklerin her biri farklı farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklere sahiptir.
- Etki mekanizmaları hakkında bilgilerimiz sınırlıdır.
- İlk epizot psikiyatri disiplini ile ilk tanışmadır.
- İlaç değişimi zorluklara neden olabilir.
- Dirençli hastalarda yollar klozapine çıkmaktadır.
- Klozapin ekleme tedavileri araştırmaların desteklediği nadir kombinasyon tedavilerindendir.
- EKT dirençli hastada önemli bir seçenek olabilir.
- Kombine tedavi kaçınılmazsa, rasyoneli akılda tutulmalı, plan doğrultusunda hareket edilmelidir.

55