

Klozapin Tedavisine Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Tedaviyi Güçlendirme: Bir Sistemik Gözden Geçirme



Sefa VAYISOĞLU¹, A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU²

ÖZET

Klozapin tedavisi kullanan şizofreni hastalarının önemli bir oranı tedaviye kısmi yanıt vermektedir. Bu grup hastalarda klozapin tedavisine değişik psikotropoların eklendiği güçlendirme yöntemleri ile ilgili bulgular çelişkilidir. Bu derlemede klozapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme ajanlarının etkinliği ve güvenliği ile ilgili yazın verileri gözden geçirilmiştir. Klozapini tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirmek için kullanılan ek tedaviler antipsikotikler, antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, diğer farmakolojik ajanlar (örneğin omega 3 yağ asitleri ve glutamaterjik tedaviler) ve elektrokonvulzif tedavi (EKT) olarak gruplanmıştır. Klozapinin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirilmesi ile ilgili en çok kontrollü çalışmanın lamotrijin ve risperidon ile yapılmış olduğu görülmektedir. Ancak, meta analizler iki ajanın da klozapine eklenmesinin yararını desteklememektedir. Klozapinin amisülprid, aripiprazol, mirtazapin, omega 3 yağ asitleri ve EKT ile güçlendirilmesinin olumlu sonuç verdiğini destekleyen çalışmalar olsa da, delil/kanıt yeterli değildir ve ek araştırmalara gereksinim vardır. Güncel çalışmalarda başlıca kısıtlılık, örneklem küçüklüğü, klozapine direnç tanımının sabit olmaması ve tanımlanmış sonlanım ölçütleri ile çalışma desenlerinin farklılık göstermesidir. Sonuç olarak, klozapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarında tedavinin güçlendirilmesi yöntemlerinin başarısı ile ilgili henüz yeterli kanıt yoktur.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, klozapin, tedaviye direnç, güçlendirme tedavisi

SUMMARY

Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia Who Show Partial Response to Clozapine Treatment

A significant proportion of patients with schizophrenia receiving clozapine remain with partial response. In this group of patients findings regarding addition of various psychotropics to ongoing clozapine treatment for augmentation are controversial. In this review, literature regarding the efficacy and safety of adjunctive agents in clozapine resistant schizophrenic patients is examined. Augmentation agents added to clozapine in treatment resistant schizophrenic patients consist of antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, other agents (eg. omega 3 fatty acids and glutamatergic agents) and electroconvulsive therapy (ECT) in this review. The number of controlled studies evaluating augmentation of clozapine in schizophrenia patients are highest for risperidone and lamotrigine add on treatments. However, the results of recent meta-analyses studies do not support any benefit of either agent as adjunct to clozapine treatment. Some evidence regarding the success of clozapine augmentation with amisulpride, aripiprazole, mirtazapine, omega 3 fatty acids and ECT have been obtained which needs further clinical investigation. Current findings from relevant clinical studies point that these studies have limitations of small sample size, variable definitions of clozapine resistance, heterogeneity of outcome measures and methodological designs and that sufficient evidence does not yet exist regarding the success of various adjunctive treatments for clozapine resistant patients.

Keywords: Schizophrenia, clozapine, treatment resistance, augmentation treatment

Geliş Tarihi: 09.03.2013 - **Kabul Tarihi:** 17.07.2013

¹Uzm., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bl., Hakkari Asker Hastanesi, Hakkari. ²Prof., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara.

Dr. Sefa Vayisoğlu, e-posta: sefavayisoglu@gmail.com

doi: 10.5080/u7455

GİRİŞ

Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği kesin kanıtlarla gösterilmiş tek antipsikotiktir (Lindström 1988, Meltzer 1994, 1995, Coşar ve ark. 1998, Soylu ve ark. 1999); bununla birlikte, hastaların önemli bir bölümünde (%40-%70) klozapin tedavisine yetersiz ya da kısmi yanıt alınmaktadır (Kane ve ark. 1988, Tollefson ve ark. 2001, Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005, Tiisonen ve ark. 2009). Ülkemizde klozapin güçlendirmesini farklı tedavi birimlerinde inceleyen çalışmalar olduğu göze çarpmaktadır (Coşar ve ark. 1997, Taner ve ark. 1998, Soylu ve ark. 1999, Uzun ve ark. 2000, Anıl ve ark. 2002). Türkiye’de yapılmış ve klozapin tedavisine yanıt oranları bildirilen çalışmalarda klozapin tedavisine kısmi yanıt veren veya hiç yanıt vermeyen hastaların örneklem en az %30-40’ını oluşturduğu görülmektedir (Coşar ve ark. 1997, Soylu ve ark. 1999, Anıl ve ark. 2002). Bu hastalar klozapin tedavisine dirençli veya yüksek dirençli şizofreni hastaları olarak adlandırılır (Buckley ve ark. 2001, Williams ve ark. 2002). Bu yüzden klozapin tedavisini güçlendirme amaçlı olarak tedaviye iyi yanıt vermemiş şizofreni hastalarında farklı antipsikotik ve antikonvülzan ilaçların da dahil olduğu psikotropalar klozapine eklenmektedir. Klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan durumlarda, klozapinin ikinci bir antipsikotik ile güçlendirilmesi klinik uygulamada göreceli olarak yaygın bir durumdur, ancak bu uygulamayı plasebo kontrollü çalışmalarla destekleyen olumlu sonuç elde edilememiştir (Davis 2006, Honer ve ark. 2006, Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005, Kıvırcık Akdede ve ark. 2006, Freudenreich ve ark. 2007, Paton ve ark. 2007). Klozapin tedavisine antidepresanların, duygudurum düzenleyicilerinin veya elektrokonvulzif tedavinin eklenmesi antipsikotik eklenmesine göre daha az yaygın olmakla birlikte sıklıkla (%18-44). Şu ana kadar diğer birçok klozapini güçlendirme yöntemi incelenmiş olmakla birlikte, bunların bir çoğu kanıtlarla desteklenmemiş olgu bildirimleri şeklindedir (Remington ve ark. 2005). Ülkemizde tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin güçlendirilmesini inceleyen çalışmalar az sayıdadır. Konuyu ilk inceleyen çalışmalardan birisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında yapılmış ve klozapine antipsikotik etkiyi güçlendirmek için eklenen tedaviler arasında ilk sırada atipik (%11,6) ve tipik antipsikotiklerin (%7) yer aldığı, duygudurum düzenleyicileri (%5,8) ve elektrokonvulzif tedavinin (%4,7) bu grubu izlediği görülmüştür (Anıl ve ark. 2002). Ancak geçen zaman içinde ülkemizde de şizofreni tedavisinde farmakolojik donanıma eklenen tedavilerle birlikte uygulanan güçlendirme yöntemleri ve kullanılma oranlarında da değişim olabileceği düşünülmelidir.

Bu çalışmada klozapin tedavisini güçlendirme için kullanılan ek tedaviler antipsikotikler, antidepresanlar, duygudurum düzenleyicileri, diğer farmakolojik ajanlar (omega 3 yağ asidi ve glutamaterjik ajanlar) ve elektrokonvulzif tedavi (EKT) olarak gruplanmıştır. Eklenen tedavilerin etkinliğinin öncelikle

çift kör, rastgele, plasebo kontrollü çalışmalara dayanarak gözden geçirilmesi, yeterli sayıda kontrollü çalışma olan ekleme yöntemleri ile ilgili güncel meta analiz çalışma bulgularına yer verilmesi, kontrollü çalışmaların bulunmadığı ek tedavi yöntemleri için ise açık çalışmalar ve olgu serilerinin incelenmesi planlanmıştır.

YÖNTEM

Bu gözden geçirme için Pubmed veri tabanında elektronik arama yapılmıştır. Dil olarak İngilizce kullanılmış, yıl olarak bir sınırlama yapılmamıştır. Anahtar kelimeler olarak “şizofreni”, “klozapin”, “tedaviye direnç” ve her bir güçlendirme ajanının ve yönteminin adı kullanılmıştır.

Gözden geçirmeye rastgele örnekleme ile yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmalar, açık desenli çalışmalar ve olgu sunumları dahil edilmiş, en güncel meta analiz çalışmaları bulgularına da yer verilmiştir. Dahil edilen hastalar DSM-III, DSM-IV, DSM-IV TR veya ICD-9 veya ICD-10 ölçütlerine göre şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanıları alan hastalardır.

BULGULAR

Klozapin Tedavisinin Antipsikotiklerle Güçlendirilmesi

Klozapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarının tedavisine diğer antipsikotikleri ekleme en sık uygulanan güçlendirme yöntemlerindedir. Göreceli olarak zayıf D2 reseptör antagonist özelliğine sahip olan klozapinin etkinliğinin yüksek potanslı D2 reseptörünü bloke eden bir antipsikotikle güçlendirileceği varsayılmıştır (Freudenreich ve Goff 2002, Kontaxakis ve ark. 2005). Bu varsayım doğrultusunda yapılan kontrollü çalışmalara baktığımızda risperidon, klozapin tedavisine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında tedaviye en çok eklendiği bildirilen antipsikotiktir. Ancak süresi 6-12 hafta arasında değişen üç plasebo kontrollü çift kör çalışmadan ikisinde tedaviye risperidon eklenmesinin yanıt açısından ek yarar sağlamadığı gözlenmişken (Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005, Honer ve ark. 2006), birinde toplam, pozitif ve negatif belirtilerde düzelme gözlenmiştir (Josiassen ve ark. 2005) (Tablo1). Bu çalışmalardan ülkemizde yapılan plasebo kontrollü bir araştırmada, klozapin tedavisine risperidon eklenen hastalarda sözel bellekte plasebo grubunda gözlenen düzelme ile karşılaştırıldığında daha az düzeyde düzelenin görüldüğü saptanmıştır (Kıvırcık Akdede ve ark. 2006). Bu çalışmalarda genel güvenlik profili iyi bulunmakla birlikte bir çalışmada glukoz plazma düzeylerinin artış hızının daha fazla olduğu (Honer ve ark. 2006) bulunmuştur. Klozapin tedavisine eklenen risperidon ve plasebonun klinik etkinliğini karşılaştıran iki yeni meta analiz çalışmasında (Porcelli ve ark. 2012, Sommer ve ark. 2012), risperidon ve plasebo arasındaki etki

TABLO 1. Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapinin Risperidon ile Güçlendirildiği Plasebo Kontrollü Çalışmalar.

Örneklem büyüklüğü, klinik özellikleri, çalışma süresi ve sonlanımı	Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005, Kıvrırcık Akdede ve ark. 2006		Josiassen ve ark. 2005		Honer ve ark. 2006	
	Risperidon	Plasebo	Risperidon	Plasebo	Risperidon	Plasebo
Toplam S	30		40		68	
Çalışma süresi (hafta)	6		12		8	
	Ort.± SS					
Yaş (yıl)	35,3±10,8	31,2±6,9	40,8±6,9	39,9±10,8	39,4±11,0	34,9±8,5
Hastalık süresi (yıl)	14,4±9,1	9,8±5,9	21,8±7,0	22,4±11,6	16,9±11,2	13,0±9,0
Klozapin dozu (mg/gün)	515,6±138,7	414,3±96,9	528,8±166,7	402,5±102,9	494±168	487±135
Ek tedavi dozu (mg/gün)	5,1±1,3		4,43±1,5		2,94±0,2	
Başlangıç hastalık şiddeti	4,5 (0,12) ³ 77,4(1,65) ⁵	4,5(0,13) ³ 77,4(1,78) ⁵	48,8±9,2 ¹ 68,4±27,5 ² 5,2±1,1 ³	47,1±13,3 ¹ 71,5±30,9 ² 5,2±1,7 ³	5,44±0,82 ³ 32,2±7,4 ⁴ 102,5±14,6 ⁵	4,91±0,75 ³ 35,0±7,5 ⁴ 97,8±12,4 ⁵
Sonlanım	Toplam, pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok Plasebo grubunda sözel bellekte daha belirgin düzelme var		Risperidon grubunda toplam, pozitif ve negatif belirtilerde düzelme var		Toplam, pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok Risperidon grubunda sözel işlem belleğinde bozulma var	

S: Sayı

*: En küçük kare ortalaması (Standard Hata).

¹ BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği).² SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği).³ CGI: Clinical Global Impression Scale (Klinik Genel İzlenim Ölçeği).⁴ SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale (Sosyal ve Mesleki İşlevselliği Değerlendirme Ölçeği).⁵ PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği).

büyükliğinde anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla Z:0,14 ve Hedge's g:0,18). Sommer ve arkadaşlarının meta analiz çalışmasında ek risperidon tedavisinde özellikle pozitif belirtilerin şiddeti açısından çalışmaların birbirlerinden farklılığının yüksek olduğu, negatif belirtiler için ise orta düzeyde olduğu belirtilmektedir. Risperidonla yapılan güçlendirme çalışmalarının kendi aralarındaki karşılaştırılabilirliği, örneklem ve çalışma desenleri (ilaç dozu ve tedavi süresi) arasındaki farklılıktan dolayı düşüktür.

Şizofreni hastalarında klozapin tedavisine aripiprazolün eklendiği iki randomize plasebo kontrollü çalışmada (Chang ve ark. 2008, Fleischhacker ve ark. 2010) tedavi grupları arasında klinik etkinlik bakımından anlamlı farklılık saptanmamış (Tablo 2), ancak açık desenli çalışmalarda bu yöntemin özellikle negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu, aripiprazolün serum klozapin düzeyi ile etkileşime girmediği (Bu durum aripiprazolün yararının farmakokinetik etkiden bağımsız olduğunu gösterir.) ve klozapine bağlı metabolik yan etkileri tersine çevirebildiği gösterilmiştir (Ziegenbein ve ark. 2006, Mitsonis ve ark. 2007, Bachmann ve ark. 2009, Benedetti ve ark. 2010). Bu iki çalışmanın güncel meta analizinde pozitif belirtilerin değerlendirilmesi için çalışmalardaki belirti şiddetlerinin birbirlerine benzer olduğu, ancak negatif belirtilerdeki

farklılığın yüksek olduğu bildirilmiş, aripiprazol ve plasebo arasındaki etki büyüklüğünde anlamlı fark gösterilmemiştir (Hedge's g: 0,12) (Sommer ve ark. 2012).

Şizofreni hastalarında klozapin tedavisinin amisülpirid ile güçlendirilmesini inceleyen az sayıda açık ve kontrollü çalışmada olumlu sonuçlar bulunmakla birlikte, tek kontrollü çalışmada amisülpirid eklenen grupta toplam, pozitif ve negatif belirtilerde plasebo grubuna göre fark gözlenmemiş ve bradikinezi, akatizi, tremor ve serum prolaktin düzeylerinde artış daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (Assion ve ark. 2008) (Tablo 2).

Klozapin tedavisine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında tedavinin sülpirid ile güçlendirilmesini inceleyen tek randomize kontrollü çalışma olup, bu çalışmada sülpirid alan grup plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında ek sülpiridin pozitif ve negatif belirtiler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve büyük düzelme sağladığı saptanmıştır (Shiloh ve ark. 1997).

Klozapin tedavisinin sertindol ile güçlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sertindolün klinik olarak yararlı bir etkinliği saptanmamış; plasebo ile karşılaştırıldığında QTc aralığında 12 msn uzamaya yol açtığı gösterilmiştir (Nielsen ve ark. 2012). Klozapin tedavisine yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı

TABLO 2. Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapinin Aripiprazol ve Amisülpirid ile Güçlendirildiği Plasebo Kontrollü Çalışmalar.

Örneklem büyüklüğü, klinik özellikleri, çalışma süresi ve sonlanımı	Chang ve ark. 2008		Fleischhacker ve ark. 2010		Assion ve ark. 2008		
	Aripiprazol	Plasebo	Aripiprazol	Plasebo	Amisülpirid 400 mg/gün	Amisülpirid 600 mg/gün	Plasebo
Toplam S	62		207		16		
Çalışma süresi (hafta)	8		16		6		
Ort. ± SS							
Yaş (yıl)	33,2±8,2	31,7±7,4	37,6±10,9	40,5±9,9	43	41,5	46,3
Hastalık süresi (yıl)	--	--	12,6±9,3	14,4±9,1	>10		
Klozapin dozu (mg/gün)	304,3±104,8	290,6±101,9	383,8±158,2	362,6±158,7	256±38,4	268,8±41,3	285±23,9
Ek tedavi dozu (mg/gün)	15,5±7,1		11,1		400	600	
Başlangıç hastalık şiddeti	47,6±9,3 ²	48,5±10,5 ²	72,2±16,6 ¹	70,7±16,5 ¹	4,14 ²	18,33 ²	6,67 ²
	14,0±6,6 ⁴	14,6±6,7 ⁴			10,71 ³	20,67 ³	5 ³
	4,2±0,7 ⁵	4,0±0,6 ⁵			5,29 ⁴	13,5 ⁴	1,67 ⁴
					0,71 ⁵	2,17 ⁵	0 ⁵
Sonlanım	Aripiprazol grubunda negatif belirtilerde belirgin düzelme var		Toplam, pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok Metabolik parametrelerde aripiprazol grubunda düzelme var		Amisülpirid 600 mg/gün grubunda işlevsellik, hastalık şiddeti ve depresyon belirtilerinde düzelme var		

S:Sayı

*:Sonuç ölçümlerindeki düzeltilmiş ortalama değişiklik.

¹ PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği).² BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği).³ GAF: Global Assessment of Functioning (İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi Ölçeği).⁴ MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Montgomery Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği).⁵ CGI: Clinical Global Impression Scale (Klinik Genel İzlenim Ölçeği).

hastalarda tedavinin pimozid ile güçlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü, paralel desenli bir çalışmada, pimozidin klinik olarak yararlı etkinlik açısından plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (Friedman ve ark. 2011). Daha yakın dönemde benzer bir çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada da yine pimozid plasebo ile karşılaştırıldığında yararlı bir klinik etkinliği saptanmamıştır (Gunduz-Bruce ve ark. 2012).

Açık desenli çalışmalarda klozapin tedavisini ziprasidonla güçlendirmenin olumlu sonuçları gösterilmiş, süreç içinde klozapin dozunun azaltılabildiği ve kilo kaybı sağlandığı da belirtilmiştir (Kaye 2003, Ziegenbein ve ark. 2006). Ek olarak klozapini ziprasidon ile güçlendirme yönteminin risperidon ile güçlendirmeyle karşılaştırıldığı iki çalışmada, her iki uygulamanın da klinik etkinlik üzerinde olumlu sonuçları olduğu saptanmış, fakat ilaçlara bağlı yan etki profilleri farklılık göstermiştir (Zink ve ark. 2009, Kuwilsky ve ark. 2010). Risperidon alan hastalarda hiperprolaktinemi, ekstrapiramidal belirtiler ve kilo artışı yan etkileri daha fazla gözlenirken, ziprasidon alan hastalarda QT aralığında uzama riski daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte bu çalışmaların birçok hastanın tedavi süresi içerisinde çalışmadan çıkmasına bağlı olarak çalışmanın istatistik gücünün azalması, küçük

örneklem büyüklüğü, kısa gözlem süresi ve karşılaştırılabilir plasebo gruplarının yokluğu şeklinde kısıtlılıkları vardır. Bahsedilen bu kısıtlılıklara ve randomize kontrollü çalışmaların olmamasına bağlı olarak ziprasidon güçlendirme tedavisinin etkinliği belirsizliğini korumaktadır.

Klozapin tedavisine haloperidol, pimozid, loksapin, olanzapin ve ketiyapin eklenmesinin klinik etkinliğini gösteren olgu bildirimleri ve küçük örneklemlerle açık çalışmalar da mevcuttur (Mowerman ve Siris 1996, Flynn ve ark. 1997, Friedman ve ark. 1997, Gupta ve ark. 1998, Reinstein ve ark. 1999, Rajarethinam ve ark. 2003). Bu ilaçlarla güçlendirmeyi inceleyen plasebo kontrollü randomize çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Klozapin ve olanzapinin birlikte kullanımı, metabolik yan etkiler için yüksek risk oluşturmaktadır (Rummel-Kluge ve ark. 2010).

Klozapin Tedavisinin Antidepresanlar ile Güçlendirilmesi

Antidepresanlarla yapılan klozapin tedavisini güçlendirme amaçlı plasebo kontrollü çalışmalara baktığımızda, değişken sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3). Fluoksetinle yapılan güçlendirmenin yararlı klinik etkisi gözlenmezken (Buchanan ve

TABLO 3. Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapinin Antidepresanlar ile Güçlendirildiği Plasebo Kontrollü Çalışmalar.

Örneklem büyüklüğü, klinik özellikleri, çalışma süresi ve sonlanımı	Buchanan ve ark. 1996		Zoccali ve ark. 2004	
	Fluoksetin	Plasebo	Mirtazapin	Plasebo
Toplam S	33		24	
Çalışma süresi (hafta)	8		8	
			Ort.± SS	
Yaş (yıl)	36,8±6,4	32,8±6,0	30,7±6,5	33,4±9,0
Hastalık süresi (yıl)	16,2±4,3	15,6±6,4	9,6±4,9	13,6±7,2
Klozapin dozu (mg/gün)	457,4±89,0	511,7±109,3	320±151,2	325±131,7
Ek tedavi dozu (mg/gün)	48,9		30	
Başlangıç hastalık şiddeti	10,3±4,7 ¹	10,3±3,7 ¹	45,5±4,1 ¹	45,3±3,8 ¹
	29,5±15,3 ²	23,9±10,9 ²	48,9±6,9 ²	51±5,3 ²
	13,3±10,0 ⁴	12,6±9,0 ⁴	6,9±3,6 ³	7,9±3,3 ³
Sonlanım	Toplam, pozitif, negatif, depresif ve obsesif kompulsif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok		Mirtazapin grubunda toplam ve negatif belirtilerde düzelme var	

S:Sayı

¹ BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği).² SANS:Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği).³ SAPS:Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği).⁴ HDS: Hamilton Depression Scale (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği).

ark. 1996), mirtazapinle yapılan güçlendirmede özellikle negatif belirtiler üzerinde belirgin olmak üzere olumlu sonuçlar gözlenmiştir (Zoccali ve ark. 2004). Ek mirtazapin ile yapılan güçlendirme çalışmalarının güncel meta analizinde ortalama ağırlıklı etki gücü yüksek bulunmuş, ancak mirtazapin ve plasebo arasındaki bu farkın anlamlılığa ulaşmadığı saptanmış (Hedges'in g:2,91) ve dahil edilen çalışmaların belirti şiddetlerinin birbirlerinden farklılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Sommer ve ark. 2012).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile klozapin tedavisini güçlendirme, depresif veya negatif belirtiler baskın olduğunda ve/veya anksiyete ve obsesif-kompulsif belirtilerin varlığında yapılmaktadır. Antidepresanlarla klozapin tedavisini güçlendirme ile ilgili bazı kanıtlar bildirilmiştir. Fluvoksamin genel belirti düzeyi üzerinde etkili gözükmektedir (Silver ve ark. 1996, Lu ve ark. 2000). Fluvoksamin CYP1A2'nin güçlü inhibitörü olup, klozapin metabolizmasını azaltmakta, dolayısıyla yan etki riskini arttırmaktadır. Fluvoksamin güçlendirme tedavisinin olumlu etkilerini - kısmen de olsa- klozapin plazma düzeylerindeki bu artış açıklayabilir. Diğer yandan fluvoksamin, klozapinle tedavi edilen şizofreni hastalarındaki kilo artışı, hiperglisemi ve lipid anormalliği yan etkilerinin oluşmasına yol açan klozapinin bir toksik metaboliti olan norklozapin düzeylerini düşürür (Lu ve ark. 2004). Bundan dolayı, ilaç düzeylerinin yakın izlemi eşliğinde bu güçlendirme tedavisi yararlı olabilir. Fluoksetin eklenmesinin, plazma klozapin düzeylerini arttırmakla birlikte klinik etkisi gösterilememiştir (Buchanan ve ark. 1996, Spina ve ark. 1998).

Paroksetin, mirtazapin ve sertralin eklenmesinin ise plazma klozapin düzeylerini etkilemeksizin, klozapinle tedavi edilen şizofreni hastalarında özellikle negatif ve obsesif belirtiler üzerinde iyileştirici etkisi gösterilmiştir (Allen ve Tejera 1994, Rahman ve ark. 1998, Wetzel ve ark. 1998, Zoccali ve ark. 2004, Delle Chiaie ve ark. 2007).

Bu veriler göz önünde tutulduğunda, fluvoksamin güçlendirme tedavisinin olumlu etkileri, fluvoksaminin sigma reseptörlerini bloke etme yetisine sahip olma şeklindeki özgül farmakolojik profiline bağlı olabilir (Hindmarch ve Hashimoto 2010). Aynı şekilde, mirtazapin güçlendirme tedavisi ile elde edilen olumlu etkiler de, mirtazapinin özgül farmakolojik profiline bağlı olabilir. Serotonerjik sisteme etkili ilaçların (fluoksetin gibi) güçlendirme tedavisinde etkisiz olması, fluvoksamin veya mirtazapin güçlendirme tedavilerinin serotonerjik sistem dışı diğer sistemler üzerinden etki yaptığını düşündürmektedir (Porcelli ve ark. 2012).

Klozapin tedavisinin duygudurum düzenleyicileri ile güçlendirilmesi

Klozapin tedavisinin duygudurum düzenleyicileri (lityum, valproat, topiramet) ile yapılan plasebo kontrollü güçlendirme çalışmalarına baktığımızda, lityum tedavisinin yararlı klinik etkinliğinin olmadığı (Small ve ark. 2003) görülmektedir. Klozapinin lityum ile birlikte kullanımının şizofreni hastalarındaki tedavi etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, artmış yan etki riski dışında (özellikle nörolojik yan etkiler) klinik

TABLO 4. Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapinin Lamotrijin ile Güçlendirildiği Plasebo Kontrollü Çalışmalar.

Örneklem büyüklüğü, klinik özellikleri, çalışma süresi ve sonlanımı	Tiihonen ve ark. 2003		Kremer ve ark. 2004		Zoccali ve ark. 2007		Goff ve ark. 2007		Vayisoğlu ve ark. 2013			
	Lamotrijin-Plasebo Tüm grup	Lamotrijin	Plasebo	Lamotrijin	Plasebo	Çalışma 1 Tüm grup	Çalışma 2 Tüm grup	Lamotrijin	Plasebo			
Toplam S	34	38	60	212	217	34						
Çalışma süresi (hafta)	14	10	24	12	12							
	Ort. ± SS											
Yaş (yıl)	38,3±9,1	44,1±9,5	42,3±10,3	32,5±6,9	30,2±7,8	41,0±9,8	41,6±10,6	40,5±9,9	41,2±10,9			
Hastalık Süresi (yıl)	13,6±9,0		9,3±3,3	10,4±4,3	--	--	--	17,8±7,0	18,7±10,7			
Başlangıç Hastalık Yaşı (yıl)	24,7±5,7	20,1±6,8	22,5±8,9	--	--	--	--	--	--			
Klozapin Dozu (mg/gün)	558±162	400,0±282,8	350,0±70,7	300±128,1	335±128,5	--	--	514,7±201,3	426,4±192,9			
Ek tedavi dozu (mg/gün)	200	400	200	100-400	200			200				
	Lamotrijin	Plasebo	Lamotrijin	Plasebo	Lamotrijin	Plasebo	Lamotrijin	Plasebo	Lamotrijin	Plasebo		
Başlangıç hastalık şiddeti	69,2±23,0 ¹	78,2±20,9 ¹	103,5±14,3 ¹ 43,7±9,5 ²	107,4±26,0 ¹ 41,7±13,8 ²	32,6±6,1 ²	30,2±11,3 ²	77,6±14,2 ¹	75,5±15,7 ¹	81,6±14,5 ¹	80,9±14,0 ¹	71,6±3,9 ¹	71,8±2,2 ¹
Sonuç	Lamotrijin grubunda pozitif ve genel psikopatoloji belirtilerinde düzelme var		Lamotrijin grubunda pozitif ve genel psikopatoloji belirtilerinde düzelme var		Lamotrijin grubunda pozitif, negatif ve genel psikopatoloji, belirtilerinde düzelme var Lamotrijin grubunda sözel akıcılıkta düzelme var		Toplam, pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok Lamotrijin grubunda bilişsel işlevlerde düzelme (kompozit bilişsel puanda artış) var		Toplam, pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok		Toplam, pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok	

S:Sayı

¹PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)²BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği).

etkinliği gösterilememiştir (Small ve ark. 2003, Bender ve ark. 2004, Kelly ve ark. 2006). Klozapinin valproatla güçlendirilmesinin yalnız klozapin ve klozapin-lityum kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı bir geriye dönük çalışmada, valproatın düşmanca tutum, anksiyete ve depresyon belirtilerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Kelly ve ark. 2006).

Klozapin tedavisini güçlendirmede topiramata ilgili veriler belirsiz ve çelişkilidir. Klozapin güçlendirme tedavisinin bir parçası olarak ayrı analiz edilmeden topiramatin değişik ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla (klozapin, olanzapin, risperidon veya ketiapin) çeşitli kombinasyonlarının değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, PANSS genel psikopatoloji belirtileri üzerinde plasebo ile karşılaştırıldığında olumlu etkisi (etki büyüklüğü =0,7, p=0,021) gözlenmiştir (Tiihonen ve ark. 2005). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada topiramatin PANSS pozitif, negatif ve genel psikopatoloji belirtileri üzerinde klinik olarak anlamlı düzelme yaptığı ve antipsikotik kullanımı ile bağlantılı kilo alımı üzerinde kontrol sağladığı belirlenmiştir (Afshar

ve ark. 2009). Yakın dönemde yayınlanan bir çift kör plasebo kontrollü klozapin tedavisini topiramata güçlendirme çalışmasında, topiramatin tüm sonlanım ölçütleri üzerinde klinik olarak anlamlı olmayan etkisinin olduğu gösterilmiştir (Muscatello ve ark. 2011). Ek topiramata ile yapılan güçlendirme çalışmalarının güncel meta analizinde toplam belirti şiddeti üzerine etki açısından topiramatin plaseboya üstün olmaya meyilli olduğu (Hedges's g:0,53, p=0,04), pozitif belirtiler üzerinde anlamlı etki olduğu, negatif belirtiler üzerindeki etkinin anlamlı olmadığı, ancak dahil edilen çalışmaların belirti şiddetlerindeki farklılığın yüksek olduğu bildirilmiştir (Sommer ve ark. 2012). Ancak, Afshar ve arkadaşlarının (2009) çalışması uç değer olarak kabul edilerek analizden çıkarıldığında, hem toplam belirtiler üzerindeki anlamlılığa yakın, hem de pozitif belirtiler üzerindeki anlamlı etki ortadan kalkmıştır.

Pregabalin ve gabapentin gibi diğer duygudurum düzenleyici antikonvülzanlarla klozapin tedavisini güçlendirme ile ilgili olumlu sonuçlar veren olgu bildirimleri bulunmakla birlikte,

TABLO 5. Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapinin Glisin Tam veya Kısmi Agonistleri (D-sikloserin, D-serin) ile Güçlendirildiği Plasebo Kontrollü Çalışmalar.

Örneklem büyüklüğü, klinik özellikleri, çalışma süresi ve sonlanımı	Goff ve ark. 1996		Goff ve ark. 1999	Potkin ve ark. 1999		Evins ve ark. 2000		Diaz ve ark. 2005	
	D-serin	Plasebo	D-Sikloserin-Plasebo Tüm grup	Glisin	Plasebo	Glisin	Plasebo	Glisin	Plasebo
Toplam (S)	10		11	19		27		12	
Çalışma süresi (hafta)	6		13	12		8		28	
Ort.± SS veya (SH)									
Yaş (yıl)	42,6±3,6	39,5±5,5	36,6±9,6	35,3±5,26	34,4±4,75	39±7		39,5±12,44	
Hastalık süresi (yıl)	20,6±6,1	19,9±5,7	14,8±8,4	---	---	16±7		---	
Klozapin dozu (mg/ gün* veya nmol/L**)	363±128	315±146	490,9±141,1	589±172	635±232	455±116		3103,7±1310,3**	
Ek tedavi dozu (mg/ kg/gün*, g/gün** veya nmol/L***)	30*		50*	30**		60**		2832,75±1559,6***	
Başlangıç hastalık şiddeti	56,3±7,7 ¹ 5,3±0,8 ²	61,4±5,2 ¹ 5,3±0,5 ²	---	13,7±6,1 ¹ 40,4±12,2 ³	13,7±3,6 ¹ 45,9±9,9 ³	52±16 ¹ 39±7 ³ 70±10 ⁴	58±14 ¹ 44±7 ³ 75±11 ⁴	35,71 (1,14) ³ 61,32 (1,9) ⁴	36,31 (1,19) ³ 61,04 (1,79) ⁴
Sonlanım	Toplam ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok		Toplam ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok	Plasebo grubunda pozitif belirtilerde düzelleme var		Pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok		Pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimde gruplar arası fark yok	

S: Sayı

¹ SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği).² CGI: Clinical Global Impression Scale (Klinik Genel İzlenim Ölçeği).³ BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği).⁴ PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği).

bu yöntemlerle ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (Usiskin ve ark. 2000, Englisch ve ark. 2010).

Şizofreni patofizyolojisinde işlevselliği bozuk glutamaterjik aşırının önemli yer tuttuğuna dair kanıtların elde edilmesi (Goff ve Coyle 2001, Tiihonen ve ark. 2009), feniltiazin türevi, voltaja bağımlı hızlı sodyum kanallarını inhibe ederek hızlı ateşleme yapan nöronların presinaptik membranını stabilize eden bir antikonvülzan olan lamotrijinin de beyinde fazla glutamat salınımını inhibe edici etkisinin gösterilmiş olması (Cousin ve ark. 1993, Grunze ve ark. 1998, Leach ve ark. 1991, Tiihonen ve ark. 2009), lamotrijini şizofreni tedavisinde araştırılması gereken önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Sadece klozapin tedavisi alan hastaların özellikle seçilerek incelenmesinin amaçlandığı bir meta analizde, klozapinin lamotrijinle güçlendirildiği olgular seçilmiştir (s=161). Bu meta analizde (Tiihonen ve ark. 2009) plaseboya göre lamotrijin güçlendirmesinin daha etkili olduğu ve etki büyüklüğünün orta düzeyde (0,57) olduğu gösterilmiştir. Bu meta analiz çalışmasında sonuç olarak tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinin lamotrijin ile güçlendirilmesi uygulamasının uzun süreli (>12 hafta) ek kontrollü çalışmalarla incelenme gereksinimi vurgulanmıştır. Geçtiğimiz yıl

içinde yayınlanan iki güncel meta analiz çalışmasından birinde toplam belirti şiddeti üzerinde lamotrijin plasebodan daha etkili bulunmuştur (Sommer ve ark. 2012). Ancak bu meta analizde, Zoccali ve arkadaşlarının (2007) çalışması uç değer olarak nitelendirilip analizden çıkarıldığında, diğer çalışmaların belirti şiddetleri birbirlerine benzer bir nitelik kazanmış ve ortalama ağırlıklı etki büyüklüğü istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir. Negatif belirti şiddeti açısından ise, çalışmaların birbirlerinden farklılığı yine yüksek gözlenmiş, lamotrijin ve plasebo grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer güncel meta analizde ise sadece klozapin kullanan şizofreni hastalarının dahil edildiği 3 randomize plasebo kontrollü çalışma seçilmiş (Tiihonen ve ark. 2003, Goff ve ark. 2007) ve lamotrijin ile plasebo grupları arasında etki açısından fark bulunmamıştır (Porcelli ve ark. 2012). Bu meta analiz çalışmalarını takiben, 2013'te bu derleme çalışmasının yazarlarının yürüttüğü ve ülkemizden bildirilen klozapine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında tedavinin lamotrijin ile güçlendirildiği 12 hafta süreli, çift kör, plasebo kontrollü, ileriye dönük, faz 3 klinik ilaç çalışmasında da lamotrijin izlem süresinin sonunda psikopatoloji, işlevsellik düzeyi ve bilişsel işlevlerdeki değişim açısından plaseboya göre daha etkili bulunmamıştır (Vayisoğlu ve ark. 2013) (Tablo 4).

Klozapin Tedavisinin Diğer İlaçlar ile Güçlendirilmesi

Şizofrenide NMDA reseptör işlev yetersizliği hipotezi ile uyumlu olarak (Farber ve ark. 1999), birçok randomize kontrollü çalışmada glutamaterjik ajanların (glisin, D-serin, D-sikloserin, ampakin CX516, memantin, N-metilglisin) etkililiği araştırılmış olup, tüm bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ajanların hepsi glutamaterjik olsalar da, farklı glutamat reseptörlerine bağlanırlar ve etki düzenekleri farklıdır [D-serin, glisin ve D-sikloserin NMDA reseptöründe glisin agonistleridir; N-metilglisin glisin taşıyıcı 1 (GlyT-1) inhibitörüdür; memantin zayıf NMDA reseptör antagonistidir; CX516 adlı ampakin AMPA reseptörlerinde allosterik agonist etki göstererek glutamaterjik depolarizasyonu uzatır; uyarımı pekiştirir.] Glutamaterjik sistem tedavide ümit verici olmakla birlikte, reseptör çeşitleri ve etki düzenekleri çeşitli ve karmaşıktır, bu nedenle yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Klozapine glisin tam veya kısmi agonistlerinin (D-sikloserin, D-serin) eklenmesi olumsuz sonuçlar vermiştir. Yüksek doz glisin (30 g/gün) ile klozapin tedavisinde güçlendirme yapılan çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, glisinin yararlı bir klinik etkinliği saptanmamıştır (Potkin ve ark. 1999). Benzer bir başka çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada klozapinin glisin ile güçlendirilmesinin pozitif, negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu bir etkisi gözlenmemiştir (Evins ve ark. 2000). Diaz ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları, klozapinin glisin ile güçlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, yine güçlendirme tedavisinin faydalı bir etkisi gözlenmemiştir. Klozapinin glisin ile güçlendirildiği yukarıda bahsedilen bu üç plasebo kontrollü çalışmanın (Potkin ve ark. 1999, Evins ve ark. 2000, Diaz ve ark. 2005) güncel meta analizinde çalışmaların homojen özellikte olduğu ancak, toplam, pozitif ve negatif belirtilerdeki değişimin etki büyüklüğünde plasebo ve glisin arasında fark bulunmadığı (toplam belirtiler için Hedge's'in g : -0,16) belirtilmektedir (Sommer ve ark. 2012). Klozapin tedavisine eklenen D-sikloserin ve D-serin ile açık ve çift kör kontrollü çalışmalarda klinik kötüleşme gösterilmiştir (Goff ve ark. 1996, 1999) (Tablo 5). Klozapine eklenen glisin ve D-serin ile de negatif belirtilerde düzleme gözlenmemiştir. Klozapin tedavisini NMDA agonistlerinin güçlendirememesi, klozapinin kendisinin NMDA agonist özelliğine sahip olduğundan benzer etki profiline sahip terapötik ajanların ek fayda sağlamayacağı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Tsai ve ark. 1999, Evins ve ark. 2000). Klozapinin NMDA reseptör aktivitesini, glisin ve D-serin tedavilerinin NMDA reseptör aktivitesini artırma düzeylerinin üzerinde bir seviyeye yükselttiği öne sürülmektedir (Tsai ve ark. 1999, Goff ve ark. 2001).

Şizofreni hastalarında, membran fosfolipid hipotezine (Horrobin 1998) dayanılarak klozapini etil-eikazopentaenoik asid (E-EPA, omega-3 yağ asidi olarak da bilinir.) ile güçlendirme tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bu

çalışmalardan ikisinde (Peet ve Horrobin 2002, Emsley ve ark. 2002) PANSS toplam puanlarında anlamlı düşüş saptanmışken, bir diğer çalışmada (Fenton ve ark. 2001) yararlı etki gösterilememiştir.

Klozapini modafinil, mazindol ve donepezille güçlendirme tedavileri ile ilgili az sayıda kontrollü çalışma yapılmış olup, sonuçları olumsuzdur (Carpenter ve ark. 2000, Stryjer ve ark. 2004, Freudenreich ve ark. 2009). Klozapinin bir presinaptik veziküler monoamin taşıyıcı inhibitörü olan tetrabenazin ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü güçlendirme çalışmasında, tetrabenazinin yararlı klinik etkinliği saptanmamıştır (Remington ve ark. 2012).

Klozapin Tedavisinin Elektrokonvulzif Tedavi (EKT) ile Güçlendirilmesi

Klozapin tedavisinin EKT ile güçlendirildiği üç açık çalışmada, bu uygulamanın etkili olduğu gösterilmiştir (Frakenburg ve ark. 1993, Kho ve ark. 2004, Masoudzadeh ve Khalilian 2007). Bununla birlikte bu çalışmaların, klozapin ile EKT dozlarının net olarak belirtilmemesi, psikopatoloji ölçümlerinin yokluğu ve klozapin serum düzeylerinin bildirilmemesi şeklinde kısıtlılıkları vardır. Klozapin ve EKT'nin birlikte kullanımını klinik etkisini, değişik nörotransmitter sistemleri üzerindeki sinerjistik etkisi ile göstermektedir (Newman ve ark. 1998). Ek olarak, EKT kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak, klozapinin sistemik yan etkilerini arttırmadan daha fazla miktarda klozapinin beyine geçmesine olanak tanımaktadır (Fink 1998). Bundan dolayı tedaviye dirençli şizofreni hastalarında, klozapin tedavisini güçlendirme amaçlı olarak EKT yararlı olabilecek bir seçenektir.

Tedaviye dirençli 18 şizofreni hastasının yalnız klozapin tedavisi alan, yalnız EKT alan ve EKT ile klozapin tedavilerini birlikte alan hastaların üç eşit gruba ayrıldığı bir diğer çalışmada da en yüksek tedaviye yanıt oranı (%71) birlikte kullanım olan grupta saptanmış ve yine bu grubun tedaviye daha hızlı yanıt verdiği belirlenmiştir (Masoudzadeh ve Khalilian 2007).

Şizofreni hastalarında klozapinin EKT ile güçlendirildiği açık çalışma ve olgu serilerini değerlendiren bir gözden geçirme yazısında, hastaların %72,7'sinin ($s=16$) bu uygulamaya belirgin yanıt verdiği, %22,7'sinin ($s=5$) 4 aydan uzun süren düzleme gösterdikleri ve bu süreçte bulantı, taşikardi, hipertansiyon, konfüzyon ve amnezi şeklinde yan etkiler gözleendiği saptanmıştır (Havaki-Kontaxaki ve ark. 2006). Klozapin ve EKT tedavisinin nöbet eşliğini düşürerek status epileptikus riskini arttırması varsayımına (Bloch ve ark. 1996) rağmen daha önce klozapin ile tedavi edilen bir hastada EKT ile bağlantılı geç jeneralize tonik klonik nöbetin gerçekleştiğini bildiren yalnız bir olgu bildirimi mevcuttur (Masiar ve Johns 1991). Ayrıca 36 olgu içeren klozapin ve EKT kombinasyon tedavisinin güvenli ve iyi tolere edildiğini bildiren bir sistematik gözden geçirme çalışması da mevcuttur (Kupchik ve ark. 2000).

TARTIŞMA

Klozapin tedavisini antipsikotiklerle güçlendirme ile ilgili veriler bir arada değerlendirildiğinde, güçlü D2 blokajı yapan bir ikinci kuşak antipsikotik olan risperidon güçlendirmesinin olumsuz sonuçlar vermesi klozapini yüksek potanslı D2 blokajı yapan bir antipsikotikle güçlendirmenin etkin bir yöntem olmadığı sonucuna varılmasına neden olmaktadır. Birinci kuşak antipsikotiklere veya klozapin dışı diğer ikinci kuşak antipsikotiklere yanıt veren şizofreni hastaları ile karşılaştırıldığında klozapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarının daha karmaşık bir patofizyolojilerinin olduğu varsayımına dayanarak, bu grup hastalarda klozapinin D2 reseptörünü bloke edici etkisinin yeterli olduğu, D2 reseptörü blokajının daha fazla arttırılmasının zararlı etkiye yol açabileceği belirtilmiştir (Giegling ve ark. 2010). Bu duruma karşın amisülpirid (potent D3 antagonisti) ve aripiprazol (kısmi D2 agonisti) gibi farklı etki profillerine sahip antipsikotiklerin ek tedavi olarak olası etkileri bu yöntemleri inceleyen ileri araştırmaları önemli kılmaktadır. Klozapin tedavisine dirençli hastaların patofizyolojisinde dopaminerjik sistem dışında diğer biyolojik sistemlerin daha belirgin rol oynayabildiği ve ilaç tedavisini güçlendirme yöntemlerinde bu biyolojik sistemlerin hedef alınabileceği belirtilmektedir (Porcelli ve ark. 2012).

Bu derlemede bildirilen psikotropolarla yapılan tüm çalışmalarındaki sonuçların doğru bir şekilde yorumlanması için, çeşitli yönetsel farklılıklar, özellikle çalışma desenlerindeki ilaç dozları, tedavi süresi, araştırmaya dahil edilme ölçütleri ve başlangıç psikopatoloji ölçümlerindeki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle psikopatoloji alanında tedaviye direnç yönünden pozitif, negatif ve eşlik eden davranışsal belirtilerde belirgin farklılıklar mevcuttur. Yukarıda aktarılan birçok klinik çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü, kısa izlem süresi ve açık çalışma deseni şeklinde olmasından kaynaklanan kısıtlılıkları vardır. Ayrıca hastaların tedaviye uyumu ve birlikte kullanıldığı ilacın olası farmakokinetik etkileşimine bağlı olarak plazma düzeyindeki değişikliğin değerlendirilmesi bakımından önemli bir belirteç olan klozapin plazma düzeyleri birçok çalışmada bildirilmemiştir. Bu eksikliklerin yanı sıra klozapine direnç ile ilgili

iyi tanımlanmış belirli ölçütler henüz geliştirilmemiştir. Bazı yazarlar klozapin tedavisinin 6. ayı ile birinci yılı arasında tedaviye yanıt veren hastaları 'geç yanıt verenler' olarak tanımlamıştır (Meltzer 1989, Rosenheck ve ark. 1999); bu durum en azından kısmen bazı çalışmalardaki yanıtların plasebo etkisinden kaynaklanabileceğini de düşündürmektedir. Bunun yanında farklı ilaçlar, farklı amaçlar (örneğin duygudurum düzenleyicileri duygudurum kaymalarına, antidepresanlar depresif ve obsesif-kompulsif belirtilere yönelik) için kullanıldığından dolayı sonuç ölçümleri birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bazı çalışmaların araştırma alanı genel psikopatolojik değerlendirme olmaksızın bazı özgül belirti alanlarına yöneliktir. Birçok çalışmada şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanımlı hastalar bir arada değerlendirildiği için bir tedavinin hangi grup üzerinde daha etkili olduğunu saptamak zordur (Porcelli ve ark. 2012).

Özetlemek gerekirse klozapin tedavisine dirençli hastalarda bazı çalışmalardaki güçlendirme yöntemleri umut verici ve göreceli olarak güvenli olsa dahi güçlü bir kanıta dayalı desteğe ulaşamamıştır. Son dönemde klozapin tedavisini güçlendirme yöntemlerini değerlendiren meta analizler, elde edilmiş olan olumlu sonuçların ya uç değerli bir çalışmadan ya da tek bir randomize kontrollü çalışmadan köken aldığına işaret etmektedir (Sommer ve ark. 2012). Farmakolojik güçlendirme yöntemlerini inceleyen plasebo kontrollü çalışmaların sayısının artması gerektiği gibi, henüz hiç kontrollü desene inelenmemiş ve umut vadeden diğer güçlendirme yöntemlerinin de (başta EKT) araştırılması önemli diğer bir gereksinimdir.

Bu hasta grubundaki uzun süreli çoklu ilaç kullanımının riski ve önemli sağlık problemleri göz önünde bulundurulduğunda, ek çalışmalara gereksinimin önemi daha da artmaktadır. Bu hastaların toplanmasındaki zorluktan kaynaklanan küçük örneklem sorununun üstesinden gelmek için çok merkezli çalışmalar düzenlenebilir. Ayrıca şizofreni hastaları içerisinde özel bir alt grubu oluşturan klozapin tedavisine dirençli hastaların hastalıklarının karmaşık patofizyolojisini anlamak ve buna dayanılarak özgül farmakolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlamak için de ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Afshar H, Roohafza H, Mousavi G ve ark. (2009) Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:157-62.
- Allen L, Tejara C (1994) Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *Am J Psychiatry* 151:1096-7.
- Anil EA, Turgut Tİ, Rezaki M ve ark. (2002) Klozapin Tedavisini Güçlendirme: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Derg* 13:65-77.
- Anıl Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI ve ark. (2005) A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 66:63-72.

- Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S ve ark. (2008) Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 41:24-8.
- Bachmann CJ, Lehr D, Theisen FM ve ark. (2009) Aripiprazole as an adjunct to clozapine therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a retrospective chart review. *Pharmacopsychiatry* 42:153-7.
- Bender S, Linka T, Wolstein J ve ark. (2004) Safety and efficacy of combined clozapine-lithium pharmacotherapy. *Int. J Neuropsychopharmacol* 7:59-63.
- Benedetti A, Di Paolo A, Lastella M ve ark. (2010) Augmentation of clozapine with aripiprazole in severe psychotic bipolar and schizoaffective disorders: a pilot study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 6:30-35.

- Bloch Y, Pollack M, Mor I (1996) Should the administration of ECT during clozapine therapy be contraindicated? *Br J Psychiatry* 169:253-4.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N ve ark. (1996) Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:1625-7.
- Buckley P, Miller A, Olsen J ve ark. (2001) When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 27:615-28.
- Carpenter WT Jr, Breier A, Buchanan RW ve ark. (2000) Mazine treatment of negative symptoms. *Neuropsychopharmacology* 23:365-74.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ ve ark. (2008) Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8 week, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 69:720-31.
- Coşar B, Taner E, Arıkan Z ve ark. (1998) Kronik şizofrenide klozapin etkinliği: 111 hasta üzerinde 2 yıllık izlem çalışması. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İzmir. s. :239.
- Cousin MB, Nicholls DG, Pocock JM (1993) Flunarizine inhibits both calcium-dependent and independent release of glutamate from synaptosomes and cultured neurones. *Brain Res* 606:227-36.
- Davis JM (2006) The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 354:518-20.
- Delle Chiaie R, Salviati M, Fiorentini S ve ark. (2007) Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp Clin Psychopharmacol* 15:563-8.
- Diaz P, Bhaskara S, Dursun SM ve ark. (2005) Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of clozapine plus glycine in refractory schizophrenia negative results. *J Clin Psychopharmacol* 25:277-8.
- Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P ve ark. (2002) Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1596-8.
- Englisch S, Esser A, Enning F ve ark. (2010) Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30:437-40.
- Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L ve ark. (2000) Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:826-8.
- Farber NB, Newcomer JW, Olney JW (1999) Glycine agonists: what can they teach us about schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 56:13-7.
- Fenton WS, Dickerson F, Boronow J ve ark. (2001) A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl-eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:2071-4.
- Fink M (1998) ECT and clozapine in schizophrenia. *J ECT* 14:223-6.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP ve ark. (2010) Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:1115-25.
- Flynn SW, Altman S, MacEwan GW ve ark. (1997) Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 17:494-5.
- Frankenburg FR, Suppes T, McLean PE (1993) Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 9:176-80.
- Freudenreich O, Goff DC (2002) Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 106:323-30.
- Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP ve ark. (2007) Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine; a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res* 92:90-4.
- Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA ve ark. (2009) Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 70:1674-80.
- Friedman J, Ault K, Powchik P (1997) Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 42:522-3.
- Friedman JI, Lindenmayer JP, Alcantara F ve ark. (2011) Pimozide augmentation of clozapine inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder unresponsive to clozapine monotherapy. *Neuropsychopharmacology* 36:1289-95.
- Giegling I, Drago A, Schäfer M ve ark. (2010) Interaction of haloperidol plasma level and antipsychotic effect in early phases of acute psychosis treatment. *J Psychiatr Res* 44:487-92.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS ve ark. (1996) D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:1628-30.
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE ve ark. (1999) A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:512-4.
- Goff DC, Coyle JT (2001) The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158:1367-77.
- Goff DC, Leahy L, Berman I ve ark. (2001) A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 21:484-7.
- Goff DC, Keefe R, Citrome L ve ark. (2007) Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 27:582-9.
- Grunze H, Greene RW, Möller HJ ve ark. (1998) Lamotrigine may limit pathological excitation in the hippocampus by modulating a transient potassium outward current. *Brain Res* 791:330-4.
- Gunduz-Bruce H, Oliver S, Gueorguieva R ve ark. (2013) Efficacy of pimozide augmentation for clozapine partial responders with schizophrenia. *Schizophr Res*, 143:344-7.
- Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B (1998) Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 10:113-5.
- Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP ve ark. (2006) Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapineresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 29:52-6.
- Hindmarch I, Hashimoto K (2010) Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Human Psychopharmacology* 25:193-200.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EY ve ark. (2006) For the Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J* 354:472-82.
- Horrobin DF (1998) The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 30:193-208.
- Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E ve ark. (2005) Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 162:130-6.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 5:789-96.
- Kaye NS (2003) Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 64:215-6.
- Kelly DL, Conley RR, Feldman S ve ark. (2006) Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q* 77:81-95.
- Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S ve ark. (2004) Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia—an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:372-9.
- Kıvırcık Akdede BB, Anıl Yağcıoğlu AE, Alptekin K ve ark. (2006) Combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 67:1912-9.
- Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ ve ark. (2005) Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* 20(5-6):409-15.
- Kremer I, Vass A, Gorelik I ve ark. (2004) Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56:441-446.
- Kupchik M, Spivak B, Mester R ve ark. (2000) Combined electroconvulsive-clozapine therapy. *Clin Neuropharmacol* 23:14-6.
- Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S ve ark. (2010) Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 43:216-20.
- Leach MJ, Baxter MG, Critchley MA (1991) Neurochemical and behavioural aspects of lamotrigine. *Epilepsia* 32(suppl. 2): S4-S8.

- Lindström LH (1988) The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 77:524-9.
- Lu ML, Lane HY, Chen KP ve ark. (2000) Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 61:594-9.
- Lu ML, Lane HY, Lin SK ve ark. (2004) Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65:766-71.
- Masiar SJ, Johns CA (1991) ECT following clozapine. *Br J Psychiatry* 158:135-6.
- Masoudzadeh A, Khalilian AR (2007) Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak. J Biol Sci* 10:4287-90.
- Meltzer HY (1989) Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 46:672.
- Meltzer HY (1994) An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 55(Suppl. B):47-52.
- Meltzer HY (1995) Clozapine: is another view valid? *Am J Psychiatry* 152: 821-5.
- Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA ve ark. (2007) Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: an open-label pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 31:373-7.
- Mowerman S, Siris SG (1996) Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 8:193-7.
- Muscattello M, Bruno A, Pandolfo G ve ark. (2011) Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 25:667-74.
- Newman ME, Gur E, Shapira B ve ark. (1998) Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *JECT* 14:153-71.
- Nielsen J, Emborg C, Gydesen S ve ark. (2012) Augmenting clozapine with sertindole. *J Clin Psychopharmacol* 32:173-8.
- Paton C, Whittington C, Barnes TR (2007) Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 27:198-204.
- Peet M, Horrobin DF (2002) A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiat Res* 36:7-18.
- Porcelli S, Balzarro B, Serretti A (2012) Clozapine resistance: Augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 22:165-82.
- Potkin SG, Jin Y, Bunney BG ve ark. (1999) Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:145-7.
- Rahman MS, Grace JJ, Pato MT ve ark. (1998) Sertraline in the treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 155: 1629-30.
- Rajarethinam R, Gilani S, Tancer M ve ark. (2003) Augmentation of clozapine partial responders with conventional antipsychotics. *Schizophr Res* 60: 97-8.
- Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE ve ark. (1999) Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control – preliminary findings. *Clin Drug Investig* 18:99-104.
- Remington G, Saha A, Chong SA ve ark. (2005) Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 19:843-72.
- Remington G, Kapur S, Foussias G ve ark. (2012) Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 32:95-9.
- Rosenheck R, Evans D, Herz L ve ark. (1999) How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:709-19.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S ve ark. (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 123:225-33.
- Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D ve ark. (1997) Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 171:569-73.
- Silver H, Kushnir M, Kaplan A (1996) Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: an open pilot study. *Biol Psychiatry* 40:671-4.
- Small JG, Klapper MH, Malloy FW ve ark. (2003) Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23:223-8.
- Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A ve ark. (2012) Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull* 38:1003-11.
- Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M ve ark. (1999) Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9:34-8.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G ve ark. (1998) Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 13:141-5.
- Stryjer R, Strous R, Bar F ve ark. (2004) Donepezil augmentation of clozapine monotherapy in schizophrenia patients: a double blind cross-over study. *Hum Psychopharmacol* 19:343-6.
- Taner E, Coşar B, Arıkarı Z ve ark. (1998) İki yıllık klozapin tedavisinin kronik şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkisi. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İzmir, s.238.
- Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP ve ark. (2003) Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, placebo controlled, crossover trial. *Biol Psychiatry* 54:1241-8.
- Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K ve ark. (2005) Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 66:1012-5.
- Tiihonen J, Kristian W, Vesa K (2009) The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta analysis. *Schizophrenia Research* 109:10-4.
- Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM ve ark. (2001) Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 49:52-63.
- Tsai GE, Yang P, Chung LC ve ark. (1999) D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1822-5.
- Usiskin SI, Nicolson R, Lenane M ve ark. (2000) Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures. *Am J Psychiatry* 157:482-3.
- Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler K ve ark. (2000) Tedaviye Dirençli Şizofrenide Klozapin: Üç Yıllık İzlem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 10:74-80.
- Vayısoğlu S, Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S ve ark. (2013) Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 143:207-14.
- Wetzel H, Angheliescu I, Szegedi A ve ark. (1998) Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 18:2-9.
- Williams L, Newton G, Roberts K ve ark. (2002) Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *Br J Psychiatry* 181:184-7.
- Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S (2006) Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 26:117-24.
- Zink M, Kuwilsky A, Krumm B ve ark. (2009) Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:305-14.
- Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C ve ark. (2004) The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 19:71-6.