

Tedaviye Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Klozapine Eklenen Paliperidon Şizofreninin Negatif Belirtilerinde İyileşme Sağlayabilir mi? Bir Olgu Serisi



Dr. Aysun KALENDEROĞLU¹, Dr. Mustafa ÇELİK²

ÖZET

Klozapin, tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği kesin kanıtlarla gösterilmiş tek antipsikotiktir. Tedaviye kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında genellikle klozapin tedavisine geçilmekte ve bu tedaviyle de tam yanıt alınamayınca güçlendirme stratejileri denenmektedir. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme stratejileri arasında ikinci bir antipsikotik eklenmesi sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Daha önce denenmiş güçlendirme stratejilerinden hiçbirisi ile tutarlı bir şekilde olumlu yanıtlar elde edilememiştir.

Paliperidon bir risperidon metabolitidir ve şizofreni tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Paliperidonun merkezi sinir sistemi üzerine etkileri risperidon ile büyük ölçüde benzer olmakla birlikte bazı farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmada klozapin almakta olan ancak belirtilerin devam ettiği 5 şizofreni hastasında paliperidon güçlendirmesinin etkileri 6 aylık takip süresince değerlendirildi. Bu güçlendirme hastalar tarafından iyi tolere edildi ve pozitif ve negatif belirtilerde düzelme sağladı. Özellikle tedaviye dirençli ölçütlerinden birisi olan negatif belirtilerin paliperidon eklenmesi sonrası azalması bizim olgularımız için dikkat çekiciydi. Klozapin tedavisine kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında, paliperidonun negatif belirtiler üzerindeki etkisinin plasebo kontrollü, randomize çalışmalarla incelenmesi önemli bir tedavi seçeneği sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, klozapin, paliperidon, negatif belirtiler

SUMMARY

Augmentation of Clozapine With Paliperidone in Schizophrenia Patients With Partial Response to Treatment: A Case Series

Clozapine is the only antipsychotic which has definitely shown to be effective in refractory schizophrenia. Clozapine treatment is usually preferred in schizophrenia patients with a partial response to treatment and augmentation strategies are tried when clozapine also fails to provide full treatment response. In treatment resistant schizophrenia patients addition of a second antipsychotic is a frequently preferred augmentation method. With previous augmentation strategies consistent positive results could not be obtained.

Paliperidone is a risperidone metabolite and it has proven effectiveness in schizophrenia treatment. Although most effects of paliperidone on central nervous system are similar with risperidone, there are some differences. In this case series treatments of 5 schizophrenia patients who still had symptoms despite clozapine treatment were augmented with paliperidone during 6 months of follow up. This augmentation was tolerated well by the patients, and caused improvements in both positive and negative symptoms. Particularly, improvement in negative symptoms after addition of paliperidone was remarkable in our patients. Evaluation of paliperidone's effects on negative symptoms in schizophrenia patients with partial response to clozapine treatment using randomized, placebo controlled studies may provide an important treatment choice.

Keywords: Schizophrenia, clozapine, paliperidone, negative symptoms

Geliş Tarihi: 02.10.2014 - **Kabul Tarihi:** 04.01.2015

^{1,2}Yrd. Doç., Psikiyatri Bl., Adıyaman Üniv. Tıp Fak., Adıyaman.

Dr. Mustafa Çelik, e-posta: mustacelik@yahoo.com

GİRİŞ

Şizofrenide tedaviye direnç ölçütü olarak genelde pozitif belirtiler dikkate alınmış olsa da son yıllarda negatif belirtiler de giderek önem kazanmıştır. 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, Tiihonen ve ark. 2009). Klozapinin yanı sıra diğer yeni antipsikotiklerin de çift kör karşılaştırmalı çalışmalarda negatif belirtileri, geleneksel antipsikotiklere oranla daha iyi tedavi ettikleri gösterilmiştir (Kane ve ark. 1988, Marder ve Meibach 1994, Zimbroyff ve ark. 1997). Bununla beraber bu ilaçların gerçek negatif belirtileri mi, yoksa depresyon, ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtileri ya da doğrudan psikoza bağlı olarak gelişen ikincil negatif belirtileri mi tedavi ettikleri tartışmalı bir konudur (Meltzer 1994, Carpenter 1995). Her iki durumda da ısrarlı negatif belirtileri olan hastaların tedaviye dirençli oldukları söylenebilir.

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme stratejileri arasında ikinci bir antipsikotik eklenmesi sıkça uygulanan bir yöntemdir (Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005). Güçlendirme amacıyla kullanılan antipsikotiklerin olumlu ya da olumsuz sonuçlarını bildiren çalışmalar olmakla birlikte herhangi bir ajan tutarlı olarak plasebo kontrollü çalışmalarda etkin bulunmamıştır (Vayisoğlu, Anıl Yağcıoğlu 2014).

Kronik bir hastalık olan şizofreni, hastanın işlevselliğinin hemen her alanında belirgin ölçüde kayba yol açmaktadır. Nöron yapısına bağlı değişikliklerin sonucunda hastalığın kötüye gidişi ile paralel olarak işlevsellikte de kayıp gözlenmektedir (Davis ve ark. 1998, Gogtay ve ark. 2003). Nasrallah ve Pixley, risperidon ve paliperidon ile yaptıkları 3 kollu çalışmada 1 mg/gün risperidon ve paliperidonun sıçanlarda plaseboya göre belirgin olarak fazla nörojeneze yol açtığını göstermişlerdir. Çalışmada iki ilaç arasında bu anlamda bir farklılık saptanmamıştır (Nasrallah, Pixley 2006). Bu sebeple paliperidonun klozapinle tedaviye kısmi yanıt veren şizofreni hastalarında tedaviye eklenmesi makul bir seçenek olarak durmaktadır.

Risperidonun aktif metabolitlerinden biri olan paliperidon OROS adı verilen ozmotik ilaç salınım teknolojisini kullanarak 24 saatlik süreçte uzamış bir salınım sağlayan, böylece plazma konsantrasyonunda ve tepe değerlerde dalgalanmalar görülmeden ve doz titrasyonuna gerek duyulmadan günde tek doz uygulanma olanağı veren bir antipsikotiktir (Grant ve Fitton 1994, Revill ve ark. 2006). Şizofreni tedavisinde kullanılabilmesi için yapılan çalışmalarda plaseboya üstün bulunmuştur (Kantrowitz, Citrome 2007).

Paliperidonun merkezi sinir sistemi üzerinde etkileri risperidon ile büyük ölçüde benzer olmakla birlikte bazı farklılıklar bulunmaktadır (Richelson ve Souder 2000, Dremencov ve ark. 2007). Paliperidon, risperidondan 9. pozisyondaki hidroksil grubu ile kimyasal farklılık gösterir. Hidroksil grubunun varlığı santral sinir sisteminde yapısal ve farmakolojik olarak anlamlı etkilerle ilişkilidir. Dopamine beta pozisyonunda hidroksil grubunun eklenmesi, reseptör profili, geri alım mekanizmaları, nöronal yollar ve fizyopatoloji bağlamında farklı bir bileşik olan noradrenaline dönüşümüne neden olur. Bu nedenle risperidon ve paliperidonun bazı kimyasal ve klinik özellikler açısından farklı olması beklenebilecek bir durumdur (Pani, Marchese 2009).

Son veriler, risperidon ve paliperidonun seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) uygulanmasını takiben serotonerjik ve noradrenerjik nöronları ateşlemede farklı davrandıklarını, bunun sonucunda da risperidonun sahip olmadığı şekilde paliperidonun SSGİ-dirençli depresyon gibi klinik durumlarda etki sahibi olabileceğini düşündürmüştür (Dremencov ve ark. 2007).

Bu yazıda klozapin tedavisine rağmen tedaviye tam yanıt vermediği için paliperidon eklediğimiz 5 şizofreni hastasının 6 aylık takip verilerini sunuyoruz. Hastaların yaşları, eğitim düzeyleri, cinsiyetleri, tanı konulan yaş, ek tanılar, önceki tedavi(ler), güçlendirme tedavisi için sebep, paliperidon dozu ve başlangıç ve 6.ay sonundaki kontrollerindeki Pozitif ve Negatif Sendrom ölçeği (PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale) (Kostakoğlu ve ark. 1999), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) (Erkoç ve ark. 1991), ve Klinik Global İzlenim (KGİ) (Guy 1976) değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgular

Birinci olgu

Yaklaşık 30 yıldır paranoid şizofreni tanısıyla takip edilen hasta, sağlık sorunları nedeniyle çalışmıyordu. Hastanın ön plandaki belirtileri kıskançlık sanrıları ve işitme varsanıları idi. Birkaç kez farklı hastanelerde yatarak tedavi görme öyküsü olan hastanın, bu süreçte değişik ilaç kombinasyonları kullandığı tespit edildi. Hastaya 2011 yılı içinde DSM-4 tanı ölçütlerine göre tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin tedavisi başlanmıştı. Klozapin 800 mg/gün, zuklopentiksol depo 200 mg 20 günde bir ve biperiden 6 mg /gün verilmesine rağmen sanrılarının artması, ekstremitelerde kasılma, sialore, yutkunmada zorluk ve muayenede dişli çark gibi EPS belirtilerinin devam etmesi nedeniyle zuklopentiksol 200 mg depo kesilip klozapine devam edildi. Ek olarak paliperidon 6 mg/gün ile başlanıp, 2. aydan itibaren 12 mg/güne kadar çıktı. Bir ay sonraki kontrolünde EPS belirtilerinde azalma görüldü. Sekizinci haftadaki ara kontrollerinde KGİ puanının 3'e gerilediği tespit edildi. Ayrıca EPS belirtilerinin kaybolması üzerine 4. aydan sonra biperiden dozu 4 mg/güne

TABLO 1. Klozapin Tedavisine Tam Yanıt Vermediği için Paliperidon Eklenen 5 Şizofreni Hastasının Özeti.

	Birinci olgu	İkinci olgu	Üçüncü olgu	Dördüncü olgu	Beşinci olgu
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek
Eğitim	Ortaokul	Üniversite	İlkokul	Üniversite	İlkokul
Yaş	47	63	29	37	43
Ek hastalık	Yok	Osteoporoz	Yok	Obezite	Yok
Güçlendirme gerekçesi	Ekstrapiramidal belirtiler Psikotik belirtiler	Negatif belirtiler	Psikotik belirtiler, dezorganize davranış	Negatif belirtiler, anksiyete	Psikotik atak
Klozapin öncesi tedaviler (mg/gün)	Olanzapin 30mg, risperidon 8mg, pimozyd 12mg, amisülpirid 800mg, ketiapin 900mg, zoklopentiksol depot 200mg (20 günde bir)	Haloperidol 40mg, klorpromazin 300mg, risperidon 4mg, amisülpirid 800mg, ketiapin 800mg, olanzapin 15mg, sülpirid 800mg	Olanzapin 30mg, risperidon 12mg, haloperidol 60mg, ketiapin 900mg, zoklopentiksol depot 200mg (20 günde bir), klorpromazin 600mg	Risperidon 6mg, olanzapin 20mg, haloperidol 20mg, ketiapin 900mg, amisülpirid 600mg	Haloperidol 50mg, klorpromazin 400mg, risperidon 6mg, ketiapin 600mg
Son tedavi kombinasyonu (mg/gün)	Klozapin 800mg, paliperidon 12mg	Klozapin 400mg, paliperidon 6mg	Klozapin 800mg, ketiapin 600mg, paliperidon 12mg	Klozapin 400mg, paliperidon 9mg	Klozapin 600mg, ketiapin 600mg, paliperidon 9mg
Tedavi öncesi PANSS (P/N/G)					
PANSS-P	16	11	29	11	17
PANSS-N	25	31	38	39	27
PANSS-G	31	34	52	37	35
PANSS-T	72	76	119	87	69
6.ay takip PANSS (P/N/G)					
PANSS-P	12	11	21	9	10
PANSS-N	13	20	20	25	17
PANSS-G	27	27	31	32	25
PANSS-T	52	58	72	66	52
Tedavi öncesi NBDÖ					
Afektif küntleşme	14	32	30	32	21
Aloji	11	16	17	22	24
İstenç azlığı	10	12	18	18	14
Anhedoni	11	16	14	19	15
Dikkat	9	10	12	9	8
6 ay takip NBDÖ					
Afektif küntleşme	10	24	24	21	14
Aloji	10	13	14	15	16
İstenç azlığı	8	10	13	13	10
Anhedoni	10	11	11	12	10
Dikkat	9	8	10	9	8
Tedavi öncesi KGİ	4	4	6	5	4
6 ay takip KGİ	2	2	4	3	2

Kısaltmalar: PANSS, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale); NBDÖ Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; P/N/G, pozitif/negatif/genel psikopatoloji; KGİ, Klinik Global İzlenim.

düşüldü. Hastanın takibinin 6. ayında pozitif belirtilerin yanı sıra özellikle duygulanımda küntlük, istenç azlığı (avolution) gibi negatif belirtilerde de dikkat çekici bir düzelme tespit edildi (Tablo 1).

İkinci olgu

Kırk yıldan fazla süredir şizofreni tanısı olan hastada ara ara olan işitme varsanıları yanında içe kapanma, sosyal yalıtılma, iletişim kurmada güçlük, künt duygulanım gibi negatif belirtiler baskındı. Hasta son 8 aydır klozapin 400 mg/gün ve ketiapin 600 mg/gün almaktaydı. Son 2 haftadır içe kapanıklıkta artma, günlük aktivitelerini yerine getirmeyecek düzeyde psikomotor aktivitede azalma, nerdeyse hiç iletişim kurmama gibi belirtileri olması üzerine hasta yatırıldı. Organik etiyojije yönelik tetkikler ve radyolojik görüntülemelerde kliniği açıklayabilecek bir patoloji saptanamadı. Ketiapin dozu azaltılarak 1. ayın sonunda tamamen kesildi ve klozapine paliperidon 6 mg/gün eklendi. Üçüncü haftadan itibaren motor aktivitede ve iletişimde artma tespit edildi. KGİ skorunun 3'e düştüğü gözlemlendi. Dördüncü aydan sonra negatif belirtilerde önemli ölçüde azalma tespit edildi. Takiplerinde EPS yan etkisi görülmedi (Tablo 1).

Üçüncü olgu

Yirmidokuz yaşında kadın hasta 12 yıl önce başlayan sokaktan çöp toplama, uygunsuz duygulanım, anlamsız konuşmalar ve davranışlar sebebiyle şizofreni tanısıyla takip ediliyordu. Daha önce 7-8 kez yatarak tedavi görmüştü. Son 7 yıldır klozapin 800 mg/gün, zyklopentiksol depo 200 mg 20 günde bir ve biperiden 4 mg/gün alıyordu. Kliniğimize gelmeden 3 ay önce başlayan anlamsız tekrarlayıcı davranışlar, ara ara kısa süren garip vücut postürleri, içe kapanma ve sözel iletişimde azalma yakınmaları olduğu öğrenildi. Ancak son 1 ayda odadan dışarı çıkmama, odaya kimseyi almama, özbakımın olmaması ve engellendiğinde saldırganlık göstermesi üzerine kliniğimize getirildi. Hastanedeki ilk günlerde saldırgan davranışlarını kontrol etmek için haloperidol ve klorpromazin enjeksiyonları yapılması gerekti. Klozapine aynı dozlarda devam edilerek sedasyon için ketiapin 600 mg/gün ve paliperidon 12 mg/gün tedaviye eklendi. Birinci ayın sonunda saldırganlıkta belirgin azalma gözlemlendi. Herhangi bir yan etki gözlenmeyen hastanın 3. aydan sonraki takiplerinde ise rahat sözel iletişim kurduğu, özbakımın arttığı ve saldırganlığın belirgin şekilde azaldığı tespit edildi (Tablo 1).

Dördüncü olgu

Otuzyedi yaşında, üniversite mezunu erkek hasta ilk psikotik atağını 23 yaşında öğrenci iken geçirmiş. Şüphelilik, kötülük görme sanrıları, sosyal yalıtılma, duygusal küntlük, dikkat azalması, bedensel kaygılar ve anksiyete belirtileri olmuş. Kötülük görme sanrıları, şüphelilik gibi belirtilerin arttığı atak

dönemleri sebebiyle 3 kez hastaneye yatırılmış. Bu belirtiler tedavi sonrasında azalıyormuş ancak bedensel kaygılarda ve duygulanımda küntlük, istenç azlığı ve sosyal yalıtılma gibi negatif belirtilerde tam düzelme hiç olmamış. Son 5 yıldır sadece klozapin 900 mg kullanıyormuş. Klozapine ek olarak dönem dönem ketiapin gibi antipsikotikler ve venlafaksin, paroksetin, sertralin, fluoksetin gibi antidepresanlar kullanmış. Hasta kliniğimize başvurduğunda istenç azlığı, apati ve duygulanımda küntleşme baskındı ancak hastayı asıl rahatsız eden yakınmalar bedensel kaygılar ve yoğun anksiyete idi. Kliniğimize yatırılan hastanın laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Ancak obezite mevcuttu (beden kitle endeksi 40 idi). Hastanın kullandığı klozapin dozu ilk 2 ay içinde kademeli azaltılarak 400 mg/güne çekildi. Yattığı süre içinde yoğun anksiyetesi nedeniyle diazepam 10 mg/gün ve paliperidon 6 mg/gün eklendi. İlk 1 haftada anksiyetesi azaldı. Birinci ayın sonunda bedensel kaygılar, istenç azlığı ve apatide kısmi düzelme gözlemlendi ve hasta taburcu edildi. Birinci aydan sonraki kontrolünde diazepam dozu 20 günlük bir dönemde kademeli olarak kesildi ve paliperidon 9 mg/güne çıkıldı. Üçüncü ayın sonunda KGİ skorunun 3'e gerilediği tespit edildi ve herhangi bir ilaç yan etkisi olmadı. Hasta klozapin 400 mg/gün ve paliperidon 6 mg/gün birlikte kullandığı dönemde vücut ağırlığında önemli bir değişiklik gözlenmedi. Altıncı ayın sonundaki takipte anksiyete düzeyinin azalmış olduğu ve negatif belirtilerde belirgin düzelme olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Beşinci olgu

Kırk üç yaşında, evli, 3 çocuk babası, çalışmayan erkek hastaya 19 yaşında iken paranoid şizofreni tanısı konulmuş. Daha önce 5 kez hastanede yatarak tedavi görmüş. Son 1,5 yıldır tedaviye dirençli şizofreni tanısıyla klozapin 600 mg/gün ve ketiapin 800 mg/gün kullanıyormuş. Düzenli tedaviler almasına rağmen tam olarak düzelmeyen hasta, kendi arasında konuşan sesler duyuyormuş ve bu sesler özellikle akşamları artıyormuş. Bu seslerin artması üzerine tedavisini düzenlemek amacıyla hastaneye yatırıldı. Tedavide klozapin 600 mg/gün, ketiapin 600 mg/gün ve paliperidon 9 mg/gün verildi. Üçüncü haftadan sonra işitme varsanılarının azaldığı tespit edildi. Dördüncü aydan sonraki takipte ise seslerin neredeyse tamamen kaybolduğu ifade edildi. KGİ skorunun 2'ye gerilediği gözlemlendi. Tedavi ile ilgili herhangi bir yan etki tespit edilmedi. Bu vakada da duygulanımdaki küntlüğün tedaviyle azalması dikkat çekiciydi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Literatürde tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapinin güçlendirilmesine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Vayisoğlu ve Anıl Yağcıoğlu 2014). Bunlar arasında klozapin tedavisine risperidon eklenmesi en çok denenen yaklaşımlardan biridir ve plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda hem

pozitif hem de negatif sonuçlar elde edilmiştir (Anıl Yağcıoğlu ve ark. 2005, Josiassen ve ark. 2005, Honer ve ark. 2006).

Yazın taramamızın sonucunda tedaviye dirençli şizofreni hastalarında klozapine paliperidon eklenmesine dair randomize, plasebo kontrollü bir çalışmaya rastlamadık ancak iki vaka serisi tespit ettik. Esslinger ve arkadaşları (2010) klozapine ek olarak çeşitli antipsikotik kullanan 4 olguda özellikle bu kombinasyonlara bağlı yan etkiler ve metabolik değerlerin bozulmasından dolayı diğer antipsikotikleri sonlandırıp, klozapine paliperidon eklemiş. Yazarların sunduğu 4 vakadan 2'si güçlendirmeye olumlu yanıt verirken ikisi vermemiştir. Bu yazıda özellikle paliperidon eklenen ve olumlu yanıt alınan vakalarda klozapin dozunun düşürülmesine imkan sağlaması ve dolayısıyla metabolik parametrelerde düzelmenin olmasına dikkat çekilmiştir. Chang ve arkadaşları (2011) ise klozapin kullanan 5 vakada paliperidon ile güçlendirme sonrasında 8 haftalık takipleri sonucunda; PANSS, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KBDÖ), KGI ve Kişisel ve Sosyal Performans (KSP) ölçeklerinde iyileşmeler gözlemiştir. Her iki çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde kombinasyon tedavisi iyi tolere edilmiş ve anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir.

İlk olguda klozapin-paliperidon kombinasyonuna geçildikten 6 ay sonraki takibinde PANSS skorunun 72'den 52'ye (%27.7) gerilediği gözlenmiş olup Tablo 1'de gösterildiği gibi negatif belirtilerin bazılarında da azalma tespit edilmiştir. İlaçların gerçek negatif belirtileri mi, yoksa depresyon, EPS ya da doğrudan psikoza bağlı olarak gelişen ikincil negatif belirtileri mi tedavi ettikleri tartışmalıdır (Meltzer 1994, Carpenter 1995). Diğer yandan uzun yıllardır şizofreni tanısı olan ve son yıllarda tedaviye yetersiz yanıt nedeniyle klozapin kullanan hastada negatif belirti puanlarında düşme olması dikkat çekicidir.

İkinci olguda negatif belirtilerin hastalığın başından beri sürekli olması bizi bir majör depresyon kliniğinden uzaklaştırdı. Bu olguda 3. haftadan itibaren motor aktivitede ve iletişimde artma tespit edildi. KGI puanının 3'e düştüğü gözlemlendi. Dördüncü aydan sonra negatif belirtilerde önemli ölçüde azalma tespit edildi. Altıncı ayın sonundaki takiplerinde PANSS puanında %23 oranında azalma gözlenirken (76/58), negatif belirtilerdeki parametrelerde düzelme oldukça belirgindi (Tablo 1).

Üçüncü olguda ketiapinin, klozapin ve paliperidon kombinasyonuna eklenmesi süreci takip açısından karıştırıcı bir

faktör olarak görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda "düşük potensli" olarak adlandırılan antipsikotikler (ketiapin gibi), antipsikotik etkinliğin düşük ama sedatize edici etkinliğin yüksek olduğu gruba dahil edilmektedir (Fleischhacker ve Widschwendter 2006). Hastanın geçmişte kullandığı tedaviler arasında yüksek dozda ketiapin olması ve yetersiz yanıt sebebiyle bu tedaviden vazgeçilmiş olması bu hastada görülen düzelmenin ketiapinden ziyade paliperidonun eklenmesine bağlı olduğunu düşünmemize sebep oldu. Altıncı ayın sonunda PANSS skorunda %31.09 (119/72) oranında düzelme tespit edildi. Benzer şekilde negatif belirtilerde de azalmalar gözlemlendi (Tablo 1).

Dördüncü olguda paliperidon tedaviye eklendikten sonraki birinci ayın sonunda bedensel kaygılar, istenç azalması ve apatide kısmi düzelme gözlenmesi üzerine, obezite de olduğu için, klozapin dozunun azaltma fırsatı oldu. Ancak klozapin dozunun azaltılmasıyla hastanın kilosunda belirgin bir azalma gözlenmedi. Paliperidon dozu kademeli artırılan hastanın 6. ayın sonunda PANSS puanında %24,1'lik bir azalma (87/66) ayrıca negatif belirtilerde de gerileme gözlemlendi (Tablo 1).

Beşinci olguda paliperidonun tedaviye eklenmesinden sonraki üçüncü haftadan sonra iştihaya varsanılarının azaldığı, dördüncü aydan sonraki takipte ise varsanıların neredeyse tamamen kaybolduğu tespit edildi. Altıncı ayın sonundaki takipte PANSS puanında %24.6 oranında azalma (69/52) gözlemlendi. Bu vakada da duygulanımdaki küntülüğün tedaviyle azalması dikkat çekiciydi (Tablo 1). Her ne kadar bu vakamızda da ketiapin tedavi kombinasyonunun içinde yer alsa da, 1,5 yıldır yeterli sayılabilecek dozda ketiapin alıyor olması ve bu sürede psikotik belirtilere ek katkı sağlamamış olması, düzeltici etkinin asıl olarak paliperidondan kaynaklandığını düşünmemize sebep oldu.

Sonuç olarak; klozapine eklenen paliperidon hastalar tarafından iyi tolere edilmekte, önemli yan etkilere sebep olmamakta, pozitif belirtilerin düzelmesine katkıda bulunmakta ve ayrıca negatif belirtilerde de belirgin azalma sağlamaktadır. Bu durum paliperidonun negatif belirtiler üzerine düzeltici etkisi serotonerjik ve noradrenerjik nöronları ateşlemede risperidondan farklı davranmasının bir sonucu olabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Bu sonuçların plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmalarla doğrulanması tedaviye tam yanıt vermeyen şizofreni hastalarının tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği sunabilir.

KAYNAKLAR

- Anıl Yağcıoğlu AE, Kıvırcık 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.
- Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW ve ark. (1995) Patient response and resource management: Another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:827-832.

- Chang T, Hsu W, Huang S ve ark. (2011) Augmentation of clozapine with paliperidone in treatment resistant schizophrenia- A case series. *Acta Neuropsychiatrica* 23:51-53.
- 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.
- Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L ve ark. (1998) Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 43:783-793.

- Dremencov E, El Mansari M, Blier P (2007) Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons. *Psychopharmacology (Berl)* 194:63-72.
- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991) Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 4:16-19.
- Esslinger C, Inta D, Susanne E ve ark. (2010) Clozapine Combined with Paliperidone Observations in Schizophrenic Patients with Insufficient Responses to Clozapine Monotherapy. *German J Psychiatry* 13:37.
- Fleischhacker WW, Widschwendter CG (2006) Treatment of Schizophrenia Patients: Comparing New-Generation Antipsychotics to Each Other. *Curr Opin Psychiatry* 19:128-134.
- Gogtay N, Sporn A, Clasen LS ve ark. (2003) Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:569-571.
- Grant S, Fitton A (1994) Risperidone: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 48:253-73.
- Guy W (1976) ECDEU assessment manual for psychopharmacology: Clinical Global Impressions. Rockville, MD: National Institute of Mental Health 218-221.
- 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.
- Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E ve ark. (2005) Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double blind, 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.
- Kantrowitz J, Citrome L (2008) Paliperidone: the evidence of its therapeutic value in schizophrenia. *Core Evid* 31;2:261-71.
- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 14:23-32.
- 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.
- Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:825-835.
- 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.
- Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M ve ark. (1999) Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 9:34-8.
- Nasrallah H, Pixley S (2006) Postr Session 1: 143 The atypical antipsychotic paliperidone induces neurogenesis in the rat brain: a controlled study [abstract]. *Neuropsychopharmacology* 31(S1):S126-S127.
- Pani L, Marchese G (2009) Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release. *Expert Opin Drug Deliv* 6:319-31.
- Prieto E, Mico JA, Meana JJ ve ark. (2010) Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 38:22-32.
- Revill P, Serradell N, Bolos J (2006) Paliperidone: antipsychotic agent treatment of bipolar disorder dual dopamine D2/5-HT2A receptor antagonist. *Drugs Future* 31:579-84.
- Richelson E, Souder T (2000) Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 68:29-39.
- 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.
- Vayisoğlu S, Anıl Yağcıoğlu AE (2014) Klozapin Tedavisine Kısmi Yanıt Veren Şizofreni Hastalarında Tedaviyi Güçlendirme: Bir Sistemik Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Derg* 25:201-11.
- Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA ve ark. (1997) Controlled, dose response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:782-791.