Olgu sunumu / *Case report*

# Dirençli şizofreni tedavisinde iki depo antipsikotiğin birlikte kullanımı: Olgu sunumu

**İbrahim YAĞCI,[1] Ali İNALTEKİN,[2] Yüksel KIVRAK[3]**

***ÖZ***

*Şizofreni hastalarının büyük bir kısmında klasik antipsikotiklerle kabul edilebilir bir iyileşme sağlanırken, yaklaşık %20'sinde tedaviye direnç görülmektedir. Tedaviye dirençli hastalarda ikili oral antipsikotik tedavi kullanılabilmektedir ve bu tedavi rejiminin kullanım oranları gün geçtikçe artmaktadır. Antipsikotiklerde polifarmasiyi tedavi kılavuzları rutin uygulamada önermemekle birlikte, klozapinden sonra veya bir antipsikotikten başka bir antipsikotik ilaca geçiş sırasında kısa süreli olarak önermektedir. Oral olarak ikili antipsikotik tedavi şizofreni olgularında tedavide sık olarak kullanılmakta iken, ikili depo antipsikotik kullanımı klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır. Bu yazıda paliperidon palmitat ve zuklopentiksol depo formlarının birlikte kullanılması ile tedavi edilen bir şizofreni olgusu sunulmuştur.* ***(Anadolu Psikiyatri Derg 2020; 21(5):549-552)***

***Anahtar sözcükler:*** *Antipsikotik ilaçlar, parenteral, şizofreni, paliperidon palmitat, zuklopentiksol*

# *Hypothermia during long-term use of fluoxetine: a case report*

***ABSTRACT***

*While the majority of patients diagnosed with schizophrenia have an acceptable improvement with classical antipsychotics, it is observed that about 20% have resistance to treatment. Dual oral antipsychotic treatment may be used in patients who are resistant to treatment and the rates of use of this treatment regimen are increasing day by day. Although treatment guidelines do not recommend polypharmacy in antipsychotics in routine practice, they recommend it for a short time after clozapine or when switching from one antipsychotic to another antipsychotic. Dual antipsychotic treatment is frequently used in the treatment of schizophrenia, whereas the use of dual depot antipsychotics is not preferred in clinical practice. In this article, we present a case of schizophrenia treated with the combination of paliperidone and zuclopenthixol depot forms.* ***(Anatolian Journal of Psychiatry 2020; 21(5):549-552)***

***Keywords:*** *antipsychotic drugs, parenteral, schizophrenia, paliperidone palmitate, zuclopenthixol*

## GİRİŞ

Şizofreni hastalarının büyük bir kısmında klasik antipsikotiklerle kabul edilebilir bir iyileşme sağlanırken, yaklaşık %20'sinde tedaviye direnç görülmektedir.[1] Tedaviye dirençli hastalarda eş zamanlı antipsikotikler birlikte kullanılabilmektedir. Antipsikotiklerde polifarmasi, geçerliliği ve güvenilirliği ile ilgili kanıtlarının yeterli olmamasına rağmen, rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmakta ve giderek kullanım oranları artmaktadır.[2] Türkiye'de üçüncü basamak yataklı ruh sağlığı hastanelerinde yapılan çalışmalarda, birden fazla antipsikotik kullanımının

[1] Kars Harakani Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kars, Türkiye
[2] Oltu State Hospital, Department of Psychiatry, Erzurum, Turkey
[3] Kafkas University School of Medicine, Department Psychiatry, Kars, Turkey
**Yazışma adresi /** ***Correspondence address:***
Dr. İbrahim YAĞCI, Kars Harakani Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kars, Türkiye
**E-mail:** ibrahimyagci53@hotmail.com
**Geliş tarihi: 18.01.2020, Kabul tarihi: 08.02.2020, doi: 10.5455/apd.82255**

%38.2-64.7 arasında olduğu bildirilmiştir.[3]

Tedavi kılavuzları antipsikotiklerde polifarmasiyi rutin uygulamada önermemekle birlikte, klozapinden sonra veya bir antipsikotikten başka bir antipsikotik ilaca geçiş sırasında kısa süreli olarak önermektedir.[4]

Polifarmasi sonucunda sadece tek antipsikotik ilaç kullanan bireylere göre yan etkide, tedavi giderlerinde ve ölüm oranlarında artış görülmektedir.[5] Bu nedenle çoklu antipsikotik kullanımı kararı önemlidir. Polifarmasiye geçişin nedenleri arasında tedaviye direnç görülmesi, hastalığın süreğen özellikleri, şiddetli belirtiler, iç görü eksikliği, tedaviye uyumsuzluk, psikiyatrik ek tanıların bulunması bildirilmiştir.[6]

Oral olarak ikili antipsikotik tedavisi şizofreni olgularında tedavide sık olarak kullanılmakta iken, ikili depo antipsikotik klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır. Alan yazında Türkiye'den bildirilen olgu yokken, dünyada da az sayıda olgu bildirilmiştir.

## OLGU

Kırk sekiz yaşında, ortaokul mezunu, çalışmayan, bekar, çocuğu olmayan kadın hasta, sinirlilik, saldırganlık, şüphecilik, uykusuzluk, ilaç kullanmak istememe nedeni ile polis eşliğinde polikliniğimize getirildi. Yaklaşık 10 yıldır şizofreni tanısı ile izlenen hasta uzun süredir ilaçlarını kullanmamakta olup annesi ile yaşıyormuş. Mahkeme tarafından annesi hastanın vasisi olarak belirlenmişti. Tedaviyi reddeden hastaya haloperidol 10 mg/gün intramusküler yapılmaya başlanıldı. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, işbirliğine girmiyor ve yönelimi tamdı. Duygulanımı sınırlı olan hastanın duygudurumu huzursuzdu. Alınma, erotomanik, büyüklük sanrıları vardı. Çağrışımları spontandı, zaman zaman amacından sapıyordu. Spontan ve istemli dikkati normaldi. Soyut düşünme yetisi bozulmuştu. Dışa vuran davranışlarında sinirlilik, sanrı ve varsanılarına yönelik davranışları vardı. Uykusu azalmıştı. Eş tıbbi hastalığı yoktu. Alkol ve madde kullanımı yoktu. Günde yaklaşık 10 adet sigara içiyordu. Soy geçmişinde ruhsal bozukluk öyküsü yoktu. Hastaya yatış sırasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği uygulandı. Pozitif semptom alt ölçeğinden 35 puan, negatif semptom alt ölçeğinden 14 puan, genel psikopatoloji alt ölçeğinden 53 puan olmak üzere toplam puanı 102 idi. Tiroit işlev testleri, elektrolitleri ve biyokimya incelemeleri normal sınırlardaydı. EKG sinüs ritminde idi. Haloperidol ile istenilen etki görülmedi. Tedaviyi reddeden hastaya paliperidon palmitat 150 mg intramuskuler olarak uygulandı. Sekizinci günde paliperidon 100 mg/gün intramusküler olarak uygulandı. İlaç yan etkisi görülmedi. Kullandığı iki antipsikotiğe rağmen iyi olmadığı ve dirençli olduğu varsayıldığı halde, ağızdan ilaç almadığı için klozapin başlanılamamıştır. Bir ay sonra paliperidon palmitat 100 mg intramuskuler olarak tekrar uygulandı. Yatışından iki ay sonra psikotik bulguların ve tedaviyi reddetmesinin sürmesi üzerine hastaya ikinci antipsikotik olarak zuklopentiksol depo 200 mg intramusküler olarak uygulandı. Hastaya 15 gün sonra zuklopentiksol depo intramusküler olarak tekrar uygulandı. Yaklaşık üç hafta sonra hastanın sanrılarında azalma görüldü. Uyku süresi ve servis içindeki uyumu arttı. İlaç yan etkisi görülmedi. Başvuru belirtilerinde azalma olan hasta, iç görüsünün normal olması üzerine servisten taburcu edildi. Taburculuk öncesinde hastaya ölçekler yeniden uygulanıldı. Pozitif semptom alt ölçeğinden 13 puan, negatif semptom alt ölçeğinden 7 puan, genel psikopatoloji alt ölçeğinden 22 puan olmak üzere toplam puan 42 idi. Hastanın kardeşinin yanına başka bir şehre taşınması üzerine üç ay sonra telefon görüşmesi yapılarak olgunun düzenli poliklinik kontrollerine gittiği, remisyonda olduğu öğrenildi.

## TARTIŞMA

Psikiyatrik tedavi rejimlerinde ilaç etkileşimleri ve uyum sorunları nedeniyle polifarmasiye karşı olumsuz görüşler bulunmasına karşın, son yıllarda dirençli olgularda tedavi sürecinde pozitif etkileri nedeniyle olumlu bir bakış açısı oluşmaya başlamıştır. Tedavi kılavuzlarında polifarmasinin çok sık kullanılması önerilmezken, günümüzde tedaviye dirençli hastalarda klinisyenler tarafından kullanılabilmektedir.

Preschorn, psikiyatrik ilaçlarda polifarmasinin olması gereken özelliklerini bildirmiştir.[7] Bu özellikler arasında polifarmaside kullanılan ilaçların hastalığın fizyopatolojisi ve etiyopatolojisine etkili olması, öncelikle kombinasyonun tek ilaçlı tedaviden daha etkin olması, ilaç kombinasyonunun güvenilirliği ve tolere edilmesi, bir ilaçlı tedaviden daha az olmaması, çoklu kullanılacak olan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerinin iyi bilinmesi, kullanılacak ilaçların etki düzeneklerinin tedaviyi güçlendirici yönde olması, her ilacın sadece bir etki düzeneğine sahip olması, kullanılacak ilaçların aynı etki düzeneğine sahip olmaması vardır.[7] Paliperidon palmitate D2 dopamin, 5-HT2A, H1, alfa1 ve alfa2 adrenerjik reseptörlerinin antagonistidir.[8]

Zuklopentiksol ise zayıf bir histamin H1 reseptör bloke edici aktiviteye ve muskarinik kolinerjik ve alfa2-adrenerjik reseptörlere karşı daha düşük afiniteye sahiptir. Esas olarak D1 ve D2 dopamin reseptörlerinin antagonizması ile etki eder. Ayrıca zuklopentiksol alfa-adrenerjik ve 5-HT2 reseptörlerine yüksek afiniteye sahiptir.[9]

Tedavi kılavuzlarının çoğu şizofreni tedavisinde antipsikotik monoterapisini önermesine karşın, Weinbrenner ve arkadaşları,[10] şizofreni hastalarının %42.C 5'inin, yataklı kurumlarda ise %50'sinin iki ve daha fazla antipsikotik kullandıklarını, %70'inin ise antipsikotik ve diğer psikotropları birlikte kullandıklarını bildirmişlerdir. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının %90'ı iki antipsikotikten daha fazla sayıda ilaç almaktadırlar.[11] Tedavi kılavuzlarına göre, antipsikotik polifarmasisi sadece tedaviye dirençli olgularda ve bir antipsikotikten diğerine geçiş sırasında kullanılabilir.[4] Çoklu antipsikotik kullanma nedenleri tedavide etkinliğini artırmak, görülebilecek olası yan etkileri azaltmak, ilaç uyumunu artırmak ile birlikte hastaların hastanede yatış sürelerini azaltmak olarak bildirilmiştir.[12] Ayrıca dopamin reseptör tutulum oranını yükseltmek; adrenerjik, histaminik ve muskarinik reseptörler gibi diğerlerinde de antagonizma sağlamak; bazı reseptörlerde agonistik etki elde etmek, kullanılan ilaçlar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerden yararlanmanın da çoklu antipsikotik kullanımının nedenleri arasında olduğu bildirilmiştir.[13] Bu bilgiler ışığında olgumuzda tedavide iki antipsikotik ilacı birlikte kullandık.

İn vitro çalışmalarda paliperidon palmitatın metabolizmasında sitokrom p450 (CYP) 2D6 ve 3A4 izoenzimlerinin rol aldığı, in vivo çalışmalarda ise bu enzimlerin paliperidon palmitatın metabolizmasında küçük bir rolünün olduğu bulunmuştur.[8] Dolayısıyla paliperidonun, bu metabolik yollar ile metabolize edilen ilaçların klerensini klinik açıdan önemli ölçüde inhibe etmesi beklenmemektedir. İn vitro çalışmalar paliperidonun CYP 1A2, 2C19 veya 3A4 indükleyicisi olmadığını göstermiştir.[15] Zuklopentiksol CYP 2D6 ile metabolize olmakta olup, paliperidon ve zuklopentiksol arasında ilaç etkileşim riskinin düşük olmasını beklediğimizden dolayı kombinasyonda bu iki antipsikotiği tercih ettik.

Alan yazında şizofreni hastası olan, iki depo antipsikotik kullanılarak tedavi edilen beş olgu bildirimi belirlenmiştir. Bu olgularda risperidon+ flufenazin dekonoat, risperidon+olanzapin pamoate, haloperidol dekonoate+olanzapin pamoate, risperidon+zuklopentiksol dekonoat, paliperidon+ haloperidol dekonoat kombinasyonları kullanılmıştır.[16] Olgumuzda kullanılan paliperidon+ zuklopentiksol kombinasyonu ile ilgili bildirilen bir olgu bildirimi alan yazında yoktur.

Oral preparatlarla çoklu antipsikotik ilaç kullanımı yaygın olmakla birlikte, depo antipsikotik polifarmasisi ile tedavi edilen olgu bildirimi çok nadirdir. Bizim olgumuzda zuklopentiksol ve paliperidon parenteral olarak kullanıldı. Olgumuzda yan etki görülmedi ve tedaviye yanıt verdi. Uzun etkili iki enjekte edilebilir antipsikotik gerektiren durumlar nadir olmakla birlikte, böyle durumlarda klinisyenlerin bu tedavi seçeneğini göz önünde bulundurmasında fayda olabilir. Böyle bir durumda paliperidon+zuklopentiksol kombinasyonun da uygun seçenek olabileceğini gösterdiğinden dolayı, olgu bildirimimizin yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

***Yazarların katkıları:*** *İ.Y.: Olgunun saptanması ve tedavi süreci, alan yazın tarama, makalenin yazımı; A.İ.: Alan yazın tarama, makalenin yazımı; Y.K.: Alan yazın tarama, makalenin yazımı.*

## KAYNAKLAR

1. *Meltzer HY. Clozapine: Pattern of efficacy in treatment resistant schizophrenia. HY Meltzer (Ed.), Novel Antipsychotic Drugs. New York: Raven Press, 1992, pp.33-46.*
2. *Ceylan D, Aktener A, Akdede BB, Alptekin K. Increase in antipsychotic polypharmacy treatment in patients with schizophrenia between 1994-2000 and 2010. Curr Psychopharmacol 2014; 3(2):108-112.*
3. *Ensari H, Ceylan ME, Kılınc E, Kenar J. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2004; 14(2):68-78.*
4. *Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Schizophrenia. Can J Psychiatry 2005; 50(13):7-57.*
5. *Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematicreview. Schizophr Res 2009; 113(1):1-11.*
6. *Akkisi Kumsar N, Dilbaz N. Şizofrenide antipsikotik polifarmasi uygulamalari: Bir gözden geçirme. NP Akademi 2012; 1(1):28-37.*

7. *Preskorn SH, Lacey RL. Polypharmacy: when is it rational? J Psychiatr Prac 2007; 13(2):97-105.*
8. *Yang LPH, Plosker GL. Paliperidone extended release. CNS Drugs 2007; 21(5):417-425.*
9. *Javed Q, Chorghade A, Javed S, Pervez Y. Reduction in self-harming behaviour after zuclopenthixol decanoate. Progress in Neurology and Psychiatry 2014; 18(4):23-27.*
10. *Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T, Busse R, Juckel G, Gericke CA. Drug prescription patterns inschizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurancefund. Pharmacopsychiatry 2009; 42(2):66-71.*
11. *Williams CL, Johnstone BM, Kesterson JG, Javor KA, Schmetzer AD. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia. Med Care 1999; 37(4):81-86.*
12. *Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. Psychiatr Clin North Am 2012; 35(3):661-681.*
13. *Pandurangi AK, Dalkılıc A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. J Psychiatr Pract 2008; 14(6):345-367.*
15. *Pani L, Marchese G. Expected clinical benefits of paliperidone extented-release formulation when compared with risperidone immediate-release. Expert Opin Drug Deliv 2009; 6(3):319-331.*
16. *Diefenderfer LA. When should you consider combining 2 long-acting injectable antipsychotics? Current Psychiatry 2017; 16(10):42-46.*