

Şizofrenide Depresyonun Venlafaksinle Sağaltımı*

Ayşen Esen-Danacı¹, Ömer Aydemir¹

ÖZET:

Şizofrenide depresyonun venlafaksinle sağaltımı

Amaç: Şizofrenide depresyon kötü hastalık seyri, yüksek tekrarlama riski ve yüksek oranda özkıymıla ilişkili olduğundan çok dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Venlafaksin çift etkili bir serotonin ve noradrenerjik geri-alım inhibitörüdür ve depresif hastaların tedavisinde etkilidir.

Yöntem: Bu çalışmada, tedavilerinde atipik antipsikotiklere ek olarak venlafaksin alan 8 şizofreni hastası ele alınmış ve venlafaksin bu hastalarda etkisi ve yan etkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastalara başlangıçta, 4. haftada ve 8. haftada Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (ÇŞDÖ), Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PSDÖ) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (NSDÖ) uygulanmıştır. Sekizinci haftanın sonunda hastaların 2'si tamamen, 4'ü ise %80-90 oranında iyileşme göstermişlerdir. Toplam PSDÖ skorları 2 puan düşerken, NSDÖ skorları %25'e kadar düşmüştür. Hastaların hiçbirisinde müdahale gerektirecek bir yan etki ortaya çıkmamıştır.

Sonuç: Venlafaksin, şizofrenide depresyonun tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olabilir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, depresyon, venlafaksin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:35-38

ABSTRACT:

Venlafaxine in the treatment of depression in schizophrenia

Objective: Depression in schizophrenia is associated with a poor outcome, an increased risk of relapse and a high rate of suicide therefore it must be treated carefully. Venlafaxine is a dual-action serotonin and noradrenergic reuptake inhibitor and is effective in treating depressive patients.

Method: In this study the efficacy and tolerability of venlafaxine is evaluated in 8 schizophrenic patients with depression who used venlafaxine adjunctive to atypical antipsychotics.

Results: The patients were assessed with Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Scale for the Assessment of Positive and Negative Symptoms (SAPS and SANS) at the beginning, 4th week and 8th week. At the end of 8th week of treatment, 2 patients were fully remitted, the other 4 patients showed 80-90% improvement. Total SAPS scores dropped 2 points whereas SANS scores were dropped by 25%. No patients had an adverse event leading to an intervention.

Conclusion: Venlafaxine may be an effective and safe alternative in the treatment of depression in schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, depression, venlafaxine

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:35-38

GİRİŞ

Şizofrenide duygudurum bozuklukları yaygın olarak görülebilir. Betimsel ve epidemiyolojik çalışmalar şizofreninin uzunlamasına seyri sırasında depresyon benzeri sendromların %25 oranında, aynı hasta grubunda depresif belirtilerin ise %81'e varan oranda görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (1). Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin ortaya çıkması hastalığın kötü seyretme olasılığı, fazla ilaç kullanımı, yinleme riskinin ve hastaneye yatış sıklığının artışı ile ilişkilendirilmektedir (1). Ayrıca, şizofreni hastalarında ortaya çıkan depresyon özkıymı olasılığını arttırabilir; şizofreni hastalarının %10'unda özkıymı sonucu ölüm görülürken hastalığın ilk 10 yılında özkıymı girişimi oranı bunun 2 ila 5 kat

üzerindedir (1,2). Sonuç olarak, tedavi stratejileri belirlenirken duygudurum bozukluklarının da dikkate alınması gerekmektedir (3). Atipik antipsikotikler psikozun yanısıra depresyon üzerinde de tedavi edici etki gösterebilirler (4). Klasik antipsikotik bir ilaçla tedavi gören bir hastada depresyon epizodu varlığını sürdürüyorsa, duruma göre doz azaltımına gidilebilir. Kullanılan antipsikotiğe bağlı ortaya çıktığı düşünülen depresyonda ise antikolinergik antiparkinsoniyen ilaç sağaltımda kullanılabilir. Antipsikotiklerle tedavi gören belirgin psikotik belirtileri olmayan şizofreni hastalarında antiparkinsoniyen ajanlara yanıt alınamayan durumlarda sağaltıma bir antidepresan eklenmesi depresyonu düzeltebilir (5). Antipsikotik sağaltıma eklenen trisiklik antidepresanların, se-

*16. ECNP Kongresinde, 20-24 Eylül 2003, poster olarak sunulmuştur.
Doç. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Ayşen Esen-Danacı
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD, 45010 Manisa-Turkey

Telefon / Phone: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aedanaci@yahoo.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance:
20 Ekim 2005 / October 20, 2005

lektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)'nin ve monoamin oksidaz inhibitörlerinin şizofreniyle birlikte görülen depresyon üzerinde faydaları olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (6-11).

Venlafaksin, çift etkili bir serotonin ve noradrenerjik gerialım inhibitörüdür (SNRI). Norepinefrin (NE), serotonin (5HT) ve daha düşük ölçüde dopamin (DA) gerialım inhibitörü özellikleri taşımakla birlikte, α 1 kolinerjik veya histamin reseptör bloke edici özellikleri yoktur. Yani, venlafaksin bir SSRI ile selektif bir norepinefrin geri alım inhibitörü (NRI)'nin özelliklerini birlikte, aynı molekül içinde taşır. Doza bağlı olarak farklı derecelerde gerialım inhibisyonları gösterir: 5HT gerialımı (en kuvvetlisidir ve bu nedenle düşük dozlarda bulunur), NE gerialımı (orta kuvvettedir ve bu nedenle yüksek dozlarda bulunur) ve DA gerialımı (en az kuvvetli olandır ve bu nedenle en yüksek dozlarda bulunur). Teorik olarak, 5HT gerialım blokajına NE ve daha düşük ölçüde DA gerialım blokajı eklenmesi bu nörotransmitter sistemler arasında farmakolojik bir sinerji yaratarak etkiyi artırabilir (12). Venlafaksinin depresyonun pek çok türünün sağaltımında etkili olduğu bildirilmiştir (13). Yapılan bir açık çalışmada, 6 haftalık bir venlafaksin sağaltımı sonunda 19 depresyonlu şizofreni hastasının %74'ünde belirgin bir iyileşme görülmüştür (14).

Bu makalede, atipik antipsikotik tedavisine ek olarak venlafaksin alan 8 depresyonlu şizofreni hastası değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Venlafaksin sağaltımı gören 8 depresyonlu şizofreni hastasının dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Depresif belirtileri değerlendirmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonu (CDSS-T) (15) kullanılmıştır. Bu ölçeğin kesme puanı 11 olarak hesaplanmıştır. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PSDÖ) (16) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (NSDÖ) (17) kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçeklerin tümü başlangıçta, 4. hafta ve 8. haftada uygulanmıştır.

BULGULAR

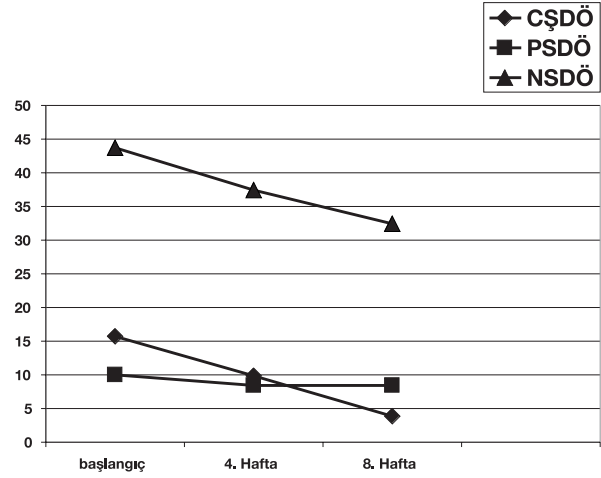
Hastaların yaş ortalaması 33.8 ± 10.2 , yaş aralığı 23-50 idi ve yarısı erkekti. Depresif bozukluğun eşlik ettiği paranoid tipte şizofreni tanılı bir hasta dışında, tüm hastalar rezidüel tip şizofreni tanısı almıştı. Tüm hastalar atipik antipsikotik ilaç kullanmakta idi (Tablo 1).

Tüm hastaların depresyonunda 8 hafta sonunda be-

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik ve hastalık özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Hastalık süresi (yıl)	Depresyon süresi (ay)	Antipsikotik tedavi	Ek ilaç	Hastalık başlangıç yaşı
1	35	K	Şizofreni, rezidüel tip	13	5	Risperidon 6 mg	Diazepam 7.5 mg	22
2	21	E	Şizofreni, rezidüel tip	3	1	Risperidon 4.5 mg	Biperiden 4 mg	18
3	47	K	Şizofreni, rezidüel tip	19	2	Olanzapin 5 mg	Diazepam 10 mg	28
4	34	K	Şizofreni, rezidüel tip	5	1	Klozapin 300 mg	-	29
5	33	E	Şizofreni, rezidüel tip	7	2	Klozapin 300 mg	-	26
6	30	K	Şizofreni, rezidüel tip	5	5	Olanzapin 15 mg	-	25
7	50	E	Şizofreni, rezidüel tip	10	1	Amisulpirid 800 mg	Diazepam 10 mg	40
8	23	E	Şizofreni, paranoid tip	8	1	Olanzapin 30 mg	Risperidon 4 mg Biperiden 3 mg	1

lirgin bir iyileşme saptanmıştır (Tablo 2). Başlangıç değerlendirmesinde ortalama ÇŞDÖ, PSDÖ ve NSDÖ skorları sırasıyla 15.7 ± 1.7 , 10.0 ± 10.3 ve 43.7 ± 19.5 idi. Hastalara atipik antipsikotik sağaltımına ek olarak 75 mg/gün'lük bir dozla venlafaksin verilmeye başlanmıştır. ÇŞDÖ'ye göre, 4. haftada 8 hastanın 6'sında %35 ila %65 iyileşme görülürken, 2 hastada hiç iyileşme olmamıştı. Sekizinci haftanın sonunda 2 hasta tamamen iyileşmişken, 4 hasta %80 ile %90 arasında iyileşme göstermiştir. Dördüncü haftada hiç iyileşme göstermeyen ve ÇŞDÖ puanı kesme puanı 11'in altına inmeyen 2 hastanın venlafaksin dozu 150 mg'a yükseltilmiştir. Bu hastalar 8. haftanın sonunda ÇŞDÖ skorlarına göre %50 iyileşme göstermiştir. Ayrıca, toplam PSDÖ skorları 2 puan düşerken, NSDÖ skorları %25'e kadar düşmüştür (Şekil 1). Hiçbir hastada müdahale gerektirecek bir yan etki ortaya çıkmamıştır.



Şekil 1: ÇŞDÖ, PSDÖ ve NSDÖ puanlarındaki değişim

sonra görülen depresif epizodların tedavisinde bu anti-depresanların etkili olduğu saptanmıştır. Trisiklik anti-depresanlar arasında imipramin ve desipramin için

Tablo 2: Hastaların 0, 4 ve 8. haftalarda ÇŞDÖ, PSDÖ ve NSDÖ'ye aldığı puanlar

Hasta No	Başlangıç viziti			ÇŞDÖ	4. Hafta		8. Hafta		
	ÇŞDÖ	PSDÖ	NSDÖ		ÇŞDÖ	PSDÖ	NSDÖ	ÇŞDÖ	PSDÖ
1	18	5	38	17*	5	30	10	5	22
2	18	7	22	10	8	22	5	11	20
3	14	0	49	5	0	38	0	0	36
4	14	9	27	5	9	22	0	4	20
5	15	12	58	9	8	50	3	5	40
6	17	5	40	11	5	34	4	5	30
7	14	34	83	13*	24	78	7	30	70
8	16	8	33	9	8	25	2	7	21

*venlafaksin 150 mg/gün dozuna yükseltilen hastalar

TARTIŞMA

Şizofrenide depresyon görülme olasılığı tahmini olarak %25'tir (1). Depresyon ortaya çıktığında hastalara ve ailelerine büyük bir sıkıntı yaratabileceğinden ve şizofrenide depresyon çok kere hastaneye başvurma veya özkıym gibi kötü sonuçlara yol açabileceğinden hastalığın tanı ve tedavisi büyük dikkat gerektirmektedir (18).

Şizofreni hastalarının antipsikotik ve antidepresanlarla kombine sağaltımı yaygın bir uygulamadır. Depresif belirtilerin eşlik ettiği şizofreninin veya depresif tipteki şizoafektif bozukluğun ele alındığı tedavi çalışmalarını içeren bir meta-analizde, akut fazda antipsikotik ve trisiklik antidepresanlarla yapılan kombinasyon tedavisinde hiç bir fayda görülmezken, psikoz azaldıktan

olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, mirtazapin, sertralin ve reboksetinin de ek olarak kullanıldıklarında şizofrenide yararlı etkiler yarattıkları görülmüştür (19).

Venlafaksin hem noradrenerjik, hem de serotonerjik sistemler üzerinde farmakolojik etkiye sahip olduğundan, şizofrenide depresyonun tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenektir. Depresif belirtilerdeki faydasının yanısıra, dopaminerjik nöronları fazlaca etkilememesi, dikkat bozulması ve sosyal izolasyon gibi negatif belirtilerde de iyileşme sağlamıştır. Diğer yandan, öbür antidepresanlarda söz konusu olduğu gibi, venlafaksin de ancak yüksek oranda pozitif belirtileri göstermeyen şizofreni hastalarında kullanılması önerilmektedir. Venlafaksin şizofrenideki depresyonda etkisi ile ilgili daha fazla bilgiye ve geniş hasta gruplarıyla yapılacak kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001;47:185-197
2. Roy A. Psychiatric emergency: suicide. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock JB, Sadock AV (editors). VII Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2000:2031-2040
3. Azorin JM. Long-term treatment of mood disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;388:20-23
4. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 3):4-9
5. Siris S, Pollack S, Bermanzohn P, Stronger R. Adjuvant imipramine for a broader group of postpsychotic depression in schizophrenia. *Shizophr Res* 2000;44:187-192
6. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:533-539
7. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:109-115
8. Silver H, Aharon N, Hausfater N, Jahjah N. The effect of augmentation with moclobemide on symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:193-195
9. Caroli F, Baldacci-Epinette C, Ribeyre P. Antidepressant treatment of schizophrenic patients. *Encephale* 1993;2:393-396
10. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33:103-111
11. Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, Beauclair L. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:20-25
12. Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*, 2nd Ed., Cambridge: Cambridge University Press, 2000:245-297
13. Mazeh D, Melamed Y, Elizur A. Venlafaxine in the treatment of resistant postpsychotic depressive symptoms of schizophrenia (Let). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:284-285
14. Mazeh D, Shahal B, Saraf R, Melamed Y. Venlafaxine for the treatment of depressive episode during the course of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:653-655
15. Aydemir Ö., Esen-Danacı A., Deveci A. ve İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:82-86
16. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:20-24
17. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:16-19
18. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:1379-1389
19. Raedler TJ, Jahn, H, Arlt J, Kiefer F, Schick M, Naber, Wiedemann K. Adjunctive use of reboxetine in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004;19:366-369