



Antipsikotiklerin Güvenilirlik ve Tolerabilitesine Yeni Bir Yaklaşım

Ali Saffet Gönül¹, Çağdaş Eker², Fatma Şimşek³

ÖZET:

Antipsikotiklerin güvenilirlik ve tolerabilitesine yeni bir yaklaşım

Son yıllarda yapılan yoğun araştırmalara rağmen dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik ilaçlar, şizofreni tedavisindeki en önemli seçenektir. Bu ilaçların yüksek etkinliklerine rağmen, özellikle ekstrapiramidal sistemden kaynaklanan yan etkileri vardır. Bu yan etkiler sadece motor belirtilerden oluşmaz ve bazı affektif belirtilere de yol açar. Atipik antipsikotikler bu yan etkilerin azalmasına yol açmış ise de hastaların ilaçlarını bırakmalarına neden olan etkenler arasında en sık olanı ilaç yan etkileridir. Paliperidon, risperidonun aktif bir metaboliti olmasına rağmen farklı farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklere sahiptir. Yapılan kontrollü çalışmalarda 6 mg/gün başlangıç dozu ile iyi tolere edilebildiği, prolaktin salınımına bağlı yan etkilere, QTc uzamasına ve kilo artışına neden olmadığı gözlenmiştir. Bu özellikleri ile kısa ve uzun dönem şizofreni tedavisi için güvenilir ve tolere edilebilir bir antipsikotik olduğu izlenimi vermektedir. Bu ilk izlenimlerin daha uzun süreli çalışmalar ile desteklenmesi ilaca olan güveni artıracaktır.

Anahtar sözcükler: Risperidon, paliperidon, güvenilirlik, tolerabilite, şizofreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19(Suppl. 2):S326-S334

ABSTRACT:

A new perspective to safety and tolerability of antipsychotic drugs

Despite the intensive research in the field, antipsychotics with dopamine receptor blockers are mainstay of schizophrenia treatment. Although antipsychotic drugs are very effective for the treatment, they have side effects including extrapyramidal symptoms. Extrapyramidal system side effects are known by their motor system symptoms however, blocking extrapyramidal dopamine receptors also lead to affective symptoms. New atypical antipsychotics decreased the incidence of extrapyramidal side effects nevertheless; these symptoms are still the main reason for non adherence to antipsychotic treatment regime. Eventhough, paliperidone, is an active metabolite of risperidone, it has different pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles compared to mother molecule. In placebo-controlled studies it has been shown that with a starting dose, 6 mg/day, paliperidone was tolerated very well without increasing prolactin secretion, QTc prolongation and weight gain. It gives the impression that paliperidone is a good alternative for short and long-term treatment of schizophrenia. This impression needs to be supported with long-term treatment observations and studies.

Key words: Risperidone, paliperidone, safety, tolerability, schizophrenia

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19(Suppl. 2):S326-S334

¹Psikiyatri Doçenti, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, SoCAT Projesi Yöneticisi, Bornova, İzmir-Türkiye
²Uzman Dr., ³Psikiyatri Asistanı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, SoCAT Projesi, Bornova, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Klinik Psikiyatri Doçenti Ali Saffet Gönül Mercer Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Bölümü Macon, GA, Amerika Birleşik Devletleri

Telefon / Phone: +90-232-339-8804

Faks / Fax: +90-232-339-8804

Elektronik posta adresi / E-mail address: ali.saffet.gonul@ege.edu.tr

Bağını beyan:

SoCAT projesi, İhsan Doğramacı Vakfı tarafından desteklenmektedir. A.S.G.: İlaç endüstrisi için eğitim toplantılarına katılmaktadır. TÜBİTAK, Türkiye Psikiyatri Derneği'nden, Ege Üniversitesi Araştırma Fonundan araştırma desteği almaktadır. Ç.E., F.Ş.: yok.

Declaration of interest:

SoCAT Project is supported by İhsan Doğramacı Foundation in Ankara Turkey. A.S.G.: He has received honorariums from multiple pharmaceutical companies for giving lectures in non-restricted educational meetings. He received grants from TÜBİTAK, Psychiatric Association of Turkey and Ege University Research Foundation. Ç.E., F.Ş.: none.

GİRİŞ

Hekimliğin başladığı ilk dönemlerden günümüze kadar geçen süre içerisinde hastanın şifası için çeşitli aracı yöntemler kullanılmıştır. Bu aracı yöntemler içerisinde en önemlisi ilaçlardır. Fakat ilaçların hastaya şifa verici etkilerinin yanında, “yan etki” olarak isimlendirilen, istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkiler ilacın kullanımını önemli ölçüde sınırlamakta ve hasta tarafından ilaç kullanımının kabulünü engellemektedir. Yan etkilerine rağmen bir ilacın hasta ve hekim tarafından bir tedavi aracı olarak kabul edilmesi ve kullanılması (veya önerilmesi) için ilacın tolere edilebilmesi (tolerability) ile etkinliği arasındaki dengenin etkinlik lehine olması gerekmektedir. Bu konu diğer branşlara göre psikiyatride daha yeni yeni

yerini alan bir kavramdır ve farklı bir gelişim süreci göstermiştir. Bunun önemli bir nedeni diğer branşlara kıyasla psikiyatrideki ilaç kullanımının son 50 yıl içerisinde başlamış ve son 40 yıl içerisinde yaygınlaşmış olmasıdır. İlk antipsikotik olan klorpromazin, psikiyatristlere ilk önerildiğinde istenen etki hastalarda sedasyon yaratmasıydı. Ancak, bu istenen etki daha sonra bir yan etki olarak kabul edilecek ve psikotik bozuklukların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılacaktır. Psikiyatristler, bu yeni amaç ilacı psikotik bozukluklar dışında da pek çok alanda kullanmayı denemişlerdir (Şekil 1). İlk dönemlerinde yaygın kullanıldığı bazı alanlarda bugün verilmesi durumunda ise yan etkilerinden dolayı “hatalı kullanım - malpraktis” kabul edilecektir.

Çok kısa bir süre içinde klorpromazine başta haloperi-



Şekil 1: Klorpromazin yaşlı ajitasyon kontrolünde kullanılmasını öneren reklam

dol olmak üzere yeni ilaçlar eklendi. Ancak, yeni ilaçlar ile beraber yeni yan etkilerde gözlenmeye başladı. Bu yeni yan etkilerden en önemlisi ekstrapiramidal sistemden (EPS) kaynaklanan ve daha çok motor sistemde kendini gösteren dişli çark, ellerde tremor ve kurşun boru sertliği gibi belirtilerdi. Bir kısım klinisyen bu yan etkilerin görülmesini tedavi sürecinin doğal bir parçası olarak görürken, diğer klinisyenler EPS belirtilerinin görülmesinin hastaya gereğinden fazla ilaç verildiğine işaret ettiğini iddia etti (1). Son gözlem aşağıda da tartışılacağı gibi daha sonra PET çalışmaları ile in vivo olarak gösterildi. 1990’larda kullanıma giren atipik antipsikotikler daha az EPS yapmalarına rağmen ciddi metabolik yan etkileri nedeni ile psikiyatristlerin başını ağrıtmaya başladı.

Neden farklı bakış açılarına gerek var?

Bir hekimin en önemli hedefi hastasının acıları dindirmek ve hastalığını tedavi etmek olmalıdır. Eğer şifa sağlanıyorsa, hastanın acılarını ve hastalığını kontrol etmek yeni hedef olarak amaçlanmalıdır. Son yıllarda yaşam ka-

litesi kavramı bu bakış açısına eklenmiş yeni bir kavram olarak ortaya çıkmış ve tam iyileşme sağlanamayan durumlarda hastalıkla yaşanacak sürede hastanın yaşam kalitesini artırmak hekimlerin önemli bir hedefi haline gelmiştir. Psikotik bozuklukların tedavisi de diğer hastalıklar gibi yukarıda bahsi geçen tıbbi model içinde ele alınmalıdır. Hastaların öncelikle hastalıktan kaynaklanan acıları ve kayıpları azaltılmalı, daha sonra ise yinelemelerin önüne geçecek önlemler alınmalıdır. Her iki adımda da antipsikotikler önemli bir aracı rol oynamaktadırlar. Psikotik bozuklukların temel belirtilerinden biri “anhedoni” dir. Kullanılacak antipsikotikler ve dozları doğru olarak seçilmezse bu belirtide artma olması kaçınılmazdır (2).

Psikotik hastalıklarda ve özellikle şizofrenide ilaç dışı yeni tedavi yöntemleri araştırılmakta ve denenmektedir. Yapılan karşılaştırmalarda bu yeni yöntemlerinin tek başlarına ilaçlar kadar etkili olmadığı ancak ilaç tedavisine eklendiğinde, antipsikotik etkiyi artırdıkları gözlenmiştir (3). Bununla beraber ilaç kesilmesi veya hastanın ilaç kullanımını reddetmesi hastalığın yineleme riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilk epizod hastalarında antipsikotik kullanımının kesilmesinin ardından başlayan 2 yıllık süre içerisinde hastaların en az %50 sinde hastalığın yinelenmediği ve bu rakamın 5 yıllık sürede %80’i geçtiği bildirilmiştir (4). Bu rakamlar ilk epizod hastalarına kıyasla kronik hastalarda ve daha önce birden fazla epizod geçirmiş olan hastalarda daha yüksektir. Bu gözlemler açıkça göstermektedir ki, şizofreni hastalarında uzun süreli ilaç kullanımı gerekmektedir. Uzun süreli ilaç kullanımı bazı klinisyenleri ilaç tatilleri verme gibi bir düşünceye yöneltmiştir (5). İlaç tatilleri sırasında erken belirtilerin tespit edilmesi ve bu belirtilerin ortaya çıkması ile ilaç kullanımının tekrar başlaması hedeflenmiş ise de bu yaklaşım başarılı olamamıştır (6,7). Bu başarısızlığın önemli nedenlerinden biri belirtilerin önceden öngörülemez şekilde aniden ve alevli olarak başlamasıdır. Burada dikkate değer diğer bir önemli nokta ise antipsikotiklerin pozitif belirtiler kadar olmasa da negatif bulgular ve bilişsel işlevlerdeki bozukluklara da iyi gelmesidir. Bundan dolayıdır ki; antipsikotik ilaçların kesilmesi veya kullanımlarına ara verilmesi negatif bulguları şiddetlendirmekte ve bilişsel kayıpların artmasına neden olmaktadır.

Tüm diğer faktörler içerisinde “ilaç kullanımının bırakılması” yineleme için en yüksek riski taşımaktadır (8). Hastaların %39’u ilk sene içinde ilaç kullanımından vazgeçerken, %20’si ise tedaviye kısmi bir uyum göstermek-

tedirler (4,9). Hastaların uyumunu etkileyen pek çok etken bulunmaktadır. Bunların en sık bildirilenleri Tablo 1 de verilmiştir (8). Hastalara doğrudan “İlacı bırakma nedeniniz nedir?” diye sorulduğunda alınan cevaplar arasında birinci sırayı yan etkiler cevabının aldığı görülmektedir (10-12). İkinci sırada ise hastaların ilaca gereksinim duymadıklarını düşünmeleri yer almaktadır.

Table 1: İlaç kullanımını olumsuz etkileyen etmenler*

- Psikopatoloji (şüphecilik ve sanrılar, çelişkili PANNS skorları)
- İlgörünün olmaması
- İlaçlar hakkında önyargı
- Alkol ve madde kullanımı
- İlacın etkinliği
- Yaşam kalitesi
- Erkek cinsiyeti
- Bilişsel işlev sorunları
- Genç yaş
- Enerjide azlık
- Yineleme sıklığı
- Mesleki devamsızlık

*Miller 2008'den basitleştirilerek alınmıştır.

Sonuç olarak, şizofreni tedavisinde antipsikotik kullanımı halen en geçerli tedavi yöntemidir. Bu yöntem hem akut dönemde hem de idame dönemde etkindir. Bu etkin ilaçların sürekli kullanımları ise halen yeterince sağlanamamaktadır (13,14). Bu nedenle ilaç kullanımını bırakan etkenler üzerinde klinisyenlerin daha fazla yoğunlaşması gerekmektedir. Bu etkenler arasında ilaç yan etkileri en fazla dikkat çeken etkindir. Klinisyenler ilaç kullanımını artırıcı çabaları dışında ilaç endüstrisinin de, hastalar tarafından daha fazla kabul (tolere) edilebilecek ilaçlar üretmesi gerekmektedir. Yazının bundan sonraki kısmında ilaç bırakmaya neden olan etkenlerden en az fark edilen ilaca bağlı “disfori” ye ve yeni bir ilaç olan paliperidonun güvenilirlik ve tolerabilitesine odaklanacağız.

Fark edilen ve fark edilmeyen yan etkiler

Hipokrat yemininde de yer alan ve tıp pratiğinin en önemli kuralı olan “önce zarar verme - Primum non nocere” antipsikotik kullanımının da temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle antipsikotik alan hastalar için sıklıkla yan etki muayenesi yapılmakta ve ilgili sorular sorulması önerilmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, klinisyenlerin bu konuda hasas davranması tek başına yeterli olmamaktadır. Bir grup hastaya EPS belirtileri sorulduğunda, hastaların yaklaşık %80'i EPS belirtisi bildirirken, daha

önce onları muayene eden klinisyenler bu oranı %60 olarak rapor etmiştir (11,12). Bu veriler klinisyenlerin yan etkileri tespit etmede yeterli olmadıklarını göstermektedir. Bu sorunun nedenleri bu yazının konusu dışında olmak ile beraber, bazı belirtilerin yeterince iyi sorulmamış olması söz konusudur. Özellikle ilacın kullanıldığı ilk anda hissedilen disfori, yeterince sorgulanmayan öğelerden bir tanesidir. Bu disfori hissinin üzerinde durmak istiyoruz.

Yukarıda bahsedildiği gibi özellikle yüksek dozlarda kullanılmaları durumunda antipsikotik ilaçlar depresyona yol açabilmektedirler. Bu durumun yüksek oranlarda dopamin reseptör blokajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek oranlarda dopamin reseptörlerinin işgalinin motor yan etkiler ile gideceği beklenen bir durum olmakla birlikte, motor belirtiler olmadan da disfori gibi belirtilerin görülmesi söz konusu olabilmektedir. Literatürde bu durum değişik isimlerde tanımlanmıştır: “Farmakogenik Depresyon”, “Nöroleptik Disforisi”, “Akinetik Depresyon”, “Nöroleptik Kökenli Eksiklik (deficit) Sendromu” (15). Bu durumun diğer EPS belirtileri ile ilişkili olmadığını düşünen araştırmacılar bulunmakla beraber, antipsikotik ilaçların dopamin reseptör blokajı ile disfori gibi rahatsızlık veren hislerin şiddeti arasında ilişki gösterilmesi bu tip belirtilerin de EPS içine alınması gerektiği fikrine yol açmıştır (16).

Voruganti ve arkadaşları, disforinin antipsikotik ilaçların dopamin reseptör blokajı yapması ile ilişkili olduğunu ancak bu belirtinin diğer EPS (akatizi, tremor gibi) belirtilerinden daha önce meydana geldiğini göstermişlerdir. (17). Disfori, ilaç alımından yaklaşık 6 saat sonra hasta tarafından rapor edilmektedir. Rapor edilen bu “öznel iyilik hali” diğer araştırmacıların da dikkatini çekmiştir. İlaç başlanmasından hemen sonraki öznel iyilik halini değerlendiren araştırmacılar, uzun süreli ilaç kullanımında en önemli belirleyicilerden birinin kişinin ilk anda yaşadığı disfori olduğunu göstermişlerdir (18,19). Öznel iyilik halini belirleyen en önemli faktörlerden biri striatal dopamin reseptör blokajıdır (20-23).

Son 10 senedir PET çalışmalarında net olarak gösterilmiştir ki, en iyi klinik sonuçlara dopamin reseptörlerinin %60-70 arasındaki oranlarda bloke edilmesi ile ulaşılmaktadır (24). Bu oranların üstüne çıkılması durumunda EPS belirtilerinin ve disforinin ortaya çıktığı bilinmektedir ancak bu oranlardan daha düşük oranlarda da kişinin hissettiği öznel iyilik hissi azalmaktadır (20-23). Bunun nedeninin psikotik belirtiler olduğu düşünülmektedir. So-

nuç olarak, öznel iyilik hissindeki azalma sadece dopamin reseptörlerinin yüksek oranlarda bloke edildiği durumlarda değil aynı zamanda yetersiz oranlarda bloke edildiği durumlarda da ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ideal antipsikotik dopamin reseptörlerini %60-70 oranında bloke eden antipsikotik olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, reseptör ilaç etkileşiminin sadece bir boyutunu yansıtmaktadır.

Paliperidon: Farklı farmakodinamik özellikler

Antipsikotiklerin farmakodinamisi incelendiğinde, belirli bir süre reseptörleri işgal ettikleri ve daha sonra ayrıldıkları görülmektedir. Antipsikotiklerin reseptörler ile ilişkisini belirleyen parametreler ise reseptörlere olan afiniteleri, ortamdaki (yarışacakları) dopamin miktarı ve reseptörden ayrılma zamanıdır. Dolayısıyla dopamin reseptörüne yüksek afinite gösteren bir molekül, ortamdaki dopamine rağmen reseptöre bağlanabilir ama bu bağlanma özelliği onun uzun süre reseptörde kalacağı anlamına gelmez. Kapur ve Seeman (25) antipsikotiklerin dopamin reseptörlerine kısa süreli bağlanmalarının avantajlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Kısa süreli reseptör blokajı, ortamdaki dopaminin de kendi reseptörüne bağlanma şansını artıracak ve bu şekilde normal fizyolojinin de devam edebileceğini düşünmüşlerdir. Bu iddialarına en önemli kanıt olarak klozapin ile yapılan PET çalışmalarını göstermişlerdir (26).

Paliperidon ER, uzun yıllardır kullanılan bir başka atipik antipsikotik olan risperidonun aktif metabolitinin (9-hidroksirisperidon) uzun salınımlı halidir. Yeni geliştirilen bir teknoloji yardımı ile paliperidon 24 saat boyunca vücutta belli bir hızda salınmaktadır. Bu sistem ilacın sürekli olarak hedef organda (bu durumda hedef organ özellikle bazal gangliada ve mesolimbik alanda bulunan dopamin reseptörleridir) belirli bir konsantrasyonda kalmasını sağlamaktadır. Altı (6) mg paliperidon ilk 24 saatte D2 reseptörlerinin %64'nü bloke etmektedir. Bu blokaj oranı 9 mg/gün'de %77'ye ulaşmaktadır (27). Bu veriler özellikle 6 mg/gün dozunun ideal aralıkta dopamin reseptör blokajı yaptığını göstermektedir. Tablo 2'den de görüleceği gibi risperidona göre paliperidon dopamin reseptörüne daha fazla afinite göstermesine rağmen; çok daha erken dopamin reseptörlerinden ayrılmaktadır (28,29). Bu hızlı ayrışma sonrasında (dopamin ve paliperidon konsantrasyon-

larına bağlı olarak) dopamin kendi reseptörüne bağlanma şansını elde etmektedir.

Table 2: Risperidon ve paliperidon için D2 reseptör affiniteleri ve ayrışma süreleri (Gray et al. 2007; Seeman 2005)

	Ki değeri	Reseptörden ayrılma süresi
Risperidon	2.4	27 dakika
Paliperidon	1.6	1 dakika

Bu özellikleri ile paliperidon, Kapur ve Seeman tarafından ileri sürülen "Hızlı Ayrışma" (fast dissociation) teorisinin istediği özelliklere sahip bir antipsikotik gibi görünmektedir. Paliperidonun etkinliğini klozapin ile karşılaştıran herhangi bir çalışma olmamasına rağmen özellikle aşağıda da tartışılacağı gibi yüksek tolerabilitesi hızlı ayrışma özelliğinden kaynaklanabiliyor olabilir. Klinik deneyimlerimizde paliperidon alan hastalarda izlenen daha yüksek öznel iyilik hissinin ilacın dopamin reseptöründen çabuk ayrılmasına ve dopaminin fizyolojik işlevine izin vermesi ile ilişkili olabilir. Ancak, bu konu hakkında daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Paliperidonun tolerabilitesi ve Güvenirliliği

Şizofreni tedavisinin uzun süreli bir tedavi olduğu dikkate alındığında hekimler tarafından önerilen ilaçların sadece etkin olması yeterli değildir. Özellikle iyi tolere edilebilmeleri kullanılabilirliklerini artıran bir etkidir. Bunun yanında ilaçların hastanın zihinsel ve fiziksel sağlığı açısından olumsuz etkilerinin minimum olması ve uzun dönemde kalıcı yan etkiler bırakmaması da istenen diğer özelliklerdir. Bir ilacın Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration=FDA) onayı alması sürecinde pek çok aşama da güvenilirlik ve tolerabilite konuları gözden geçirilmektedir. Ancak, bu gözden geçirilme sonrasında bile onay verilen özellikle antipsikotik sınıfı ilaçların önemli yan etkilerinden dolayı ciddi kullanım sorunları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle klinisyenin onay sürecindeki ve daha sonra ki yayınları dikkatle incelemesi kullanım sırasında ortaya çıkabilecek yan etkileri önceden öngörmesine ve tedbir almasına olanak sağlayacaktır.

Bugüne kadar yapılan 3 tane 6 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu ve sabit doz (3, 6, 9, 12 ve 15 mg/gün) çalışmalarının (30-32) verileri tek bir havuzda toplandığında akut tedaviye bağlı yan etki görülme oranı plasebo grubunda %66 iken; paliperidon alan grup-

Tablo 3: Akut çalışmalarda en sık izlenen yan etkiler

Yan Etkiler	Paliperidon					
	Plasebo (n=355)	3 mg (n=127)	6 mg (n=235)	9 mg (n=246)	12 mg (n=242)	15 mg (n=113)
Ağırlık Değişiklikleri						
ortalama ± SD (kg)	-0.4 ± 3.5	0.6 ± 2.8	0.6 ± 3.2	1.0 ± 3.0	1.1 ± 3.1	1.9 ± 3.6
	Hasta Yüzdesi					
Kardiyovasküler						
Taşikardi	3	2	7	7	7	2
Sinus taşikardisi	4	9	4	4	7	7
QTc uzaması	3	3	4	3	5	4
Gastrointestinal						
Bulantı	5	6	4	4	4	2
Konstipasyon	6	6	3	3	3	4
Dispepsi	4	2	3	2	5	5
Sinir Sistemi						
Baş ağrısı	12	11	12	14	14	18
Akatizi	4	4	3	8	10	10
Ekstrapiramidal						
Bulgular	2	5	2	7	7	8
Somnolans	3	5	3	7	5	6
Sedasyon	4	1	5	3	6	2
Psikiyatrik						
Ajitasyon	8	6	7	5	5	3
Anksiyete	8	9	7	6	5	8
İnsomni	14	12	12	4	11	13

ta %66-77 arasında değişmektedir (33). Baş ağrısı ve uykusuzluk, en sık bildirilen yan etkiler olmuştur (Tablo 3) (33). Paliperidon ve plasebo alan gruplar arasında tedaviye bağlı yan etkiler arasında fark olmamasına rağmen; paliperidon alan hastaların %63'u 6 haftalık tedavilerini tamamlarken (3 mg/gün, %55; 6 mg/gün, %56; 9mg/gün, %66; 12 mg/gün, %64; 15 mg/gün %71), plasebo alanlarda bu oran %40'da kalmıştır. Tedaviyi bırakma nedenlerine bakıldığında en yüksek nedenin tedaviden fayda görülmediği olduğu ortaya çıkmaktadır. Plasebo alanlarda bu oran %41 iken, paliperidon alanlarda ise sadece %17'dir.

Sonuç olarak, paliperidon kullanan hastalarda, tedaviye bağlı yan etki oranları plasebodan farklı değil iken, tedaviyi tamamlama ve fayda görme oranları plasebodan daha yüksektir. Bu olumlu rakamlara rağmen bir antipsikotik olan paliperidonun olası bazı yan etkilerine üzerinde durmakta fayda vardır.

Ekstrapiramidal Belirtiler

Yapılan çalışmalarda ekstrapiramidal belirtileri değerlendirmek için Simpson-Angus Ölçeği (SAÖ); Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ); Barnes Akatizi Ölçeği (BAÖ) kullanılmıştır. Bu ölçekler klinisyen tarafından doldurulmaktadır. SAÖ, 10 soruluk bir ölçek olup, parkin-

sonizm belirtilerini sorgulamaktadır. AİHÖ, ise orafasial hareketleri ve vücut diskinezisini sorgulamaktadır. BAÖ, 4 soruluk akatiziyi sorgulayan bir ölçektir. Dört sorunun, 3 tanesi klinisyen gözlemi sonunda puanlanırken, bir tanesi hastanın subjektif hissini yansıtır.

Akut tedavi çalışmalarından biri olan SAÖ ile değerlendirmede (bazal – son nokta) paliperidon alan hastalar ile kontrol hastaları arasında bir fark olmadığını rapor etmiştir (30). Diğer 2 çalışmada (31,32), 9 mg/gün alan hastalarda SAÖ puanları plasebo alanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalardan bir tanesi 12 mg/gün alan hastalar için de benzer sonucu bildirmiştir (32). AİHÖ skorları açısından bakıldığında iki akut dönem tedavi çalışmasında paliperidon alan hastalar ile plasebo alanlar arasında fark izlenmemiştir (30,31). Üçüncü çalışmada ise 9-12 mg/gün paliperidon ve 10mg/gün olanzapin alan hastaların AİHÖ skorları, plasebo alanların AİHÖ skorları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda paliperidone (9-12 mg/gün) ve olanzapin (10 mg/gün) alan hastaların AİHÖ skorları plasebo alan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (32).

Akut tedavi çalışmalarının sonuçları tek bir havuzda toplandığında yeni ekstrapiramidal belirti ortaya çıkma oranlarının (%11) plasebodan farklı olmadığı görülmektedir (33). Bununla beraber 9 mg/gün dozdan daha fazla pa-

liperidon alan hastalarda en az bir ekstrapiramidal belirti görülme oranı daha düşük dozlarda tedavi alan hastalara göre (3 mg/gün, %13; 6 mg/gün, %10; 9mg/gün, %25; 12 mg/gün, %26; 15 mg/gün %24), yükselmektedir. Çalışmalarda 9 mg/gün paliperidon alan 2 hasta tedaviye bağlı hareket bozuklarından dolayı tedaviden ayrılmıştır. Kayıtlarda paliperidon ile tardiv diskinezi bildirilen bir olgu olmasına rağmen; Tardiv diskinezinin, uzun dönemli bir antipsikotik tedavi sonrasında ortaya çıktığı düşünülecek olur ise, bu tip yan etkilerin görüldüğü hastaların önceki tedavileride irdelenmeli ve çekilme diskineziside alternatif tanı olarak düşünülmelidir (34). Akatizi, 3-6 mg/gün paliperidon alan hastalar için %3-4 oranında bildirilmiştir (33). Dokuz (9) mg/gün dozunun üzerindeki dozlarda ise akatizi görülme oranları, plaseboya göre yaklaşık 2 kat artmaktadır. Elli iki haftalık, yineleme önleme çalışmasında, çalışmaya alınma ve stabilizasyon döneminde ekstrapiramidal belirti görülme oranı %31 iken, çift-kör dönemde sadece hastaların %7'si ekstrapiramidal nedenler ile tedaviden ayrılmışlardır (35).

Yukarıdaki veriler dikkate alındığında paliperidonun özellikle 3-6 mg/gün dozunda kullanılması durumunda görülen ekstrapiramidal yan etkilerin oranı plasebo alan hastalardan farksız iken dozun yükselmesi ile beraber bu oranlarda yükselme izlenmektedir (33,35). Bu yükselme-ye rağmen görülen yan etki oranları olanzapin 10 mg/gün kullanımında görülen oranları aşmamaktadır.

Prolaktin Yükselmesi

Antipsikotiklerin hipofiz bezindeki dopamin reseptörlerine bağlanması sonucunda bu ilaçlarla karşılaşan bireylerde prolaktin düzeylerinde artış izlenmektedir (36). Hipofiz bezinin özellikle ön kısmı dura ile kaplı olmaması nedeniyle, perifer dolaşım sisteminden gelen ilaçların doğrudan etkisine daha açıktır. Bu nedenle her yeni antipsikotik için prolaktin düzeylerindeki artış dikkatle takip edilmektedir. Paliperidona bağlı prolaktin yükselmeleri kadınlarda daha fazla olmakla birlikte her iki cinsiyette de izlenmiştir. Bununla beraber akut dönem çalışmalarında prolaktin artışına bağlı yan etkilerin (jinekomasti, galaktore, cinsel disfonksiyon) %0.8-1 arasında olduğu rapor edilmiştir (30-32). Uzun dönemli çalışmada ise bu oran %4 olarak bildirilmiştir (35). Aynı çalışmada plasebo alan grupta prolaktin ile ilişkili yan etki bildirilmemiştir. Paliperidon kan düzeyleri ile prolaktin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (37). Bu nedenle özellikle

yüksek serum düzeyleri beklenen paliperidonun günlük kullanımın 9 mg/günü geçtiği hastalarda prolaktin artışı konusuna dikkat edilmelidir.

Kardiovasküler etkiler

Son yıllarda dikkat çeken konulardan bir tanesi de antipsikotik ilaçların kardiovasküler yan etkileridir. Eskiden beri psikiyatri kliniklerinde ani ölümler rapor edilmekte ve bunların bir kısmının kardiyak kökenli olduğu ileri sürülmekteydi (38). Özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde, antipsikotiklere bağlı ölüm ile sonuçlanabilecek ventriküler taşikardi, "torsades de pointes" olabileceğine klinisyenlerin dikkati çekilmekteydi (39). EKG'de QT aralığının linear derivatif bir yöntemle düzeltilmesinden elde edilen QTc süresinin 500 msn den daha uzun olması durumunda bireyler riskli olarak kabul edilir. Normal QTc aralığının 450 msn altında olması beklenmektedir. Her iki değer arasında olan bireylerin ise diğer riskleri taşımaması durumunda takip edilmesi önerilmektedir.

Akut tedavi çalışmaları sırasında hastaların sadece %1.6 sında QTc aralığı 450-480 msn aralığına uzamıştır (33). Bu oran plasebo alan hastalarda ise %1.4'tür. QTc uzaması ile paliperidon dozu arasında bir ilişki görülmektedir. Uzun dönem yineleme önleme tedavisi sırasında QTc uzaması bildirilmemiştir (35).

Alfa adrenarjik reseptör blokajı yapan ilaçları kullanan hastalarda refleks taşikardi (kalp atım sayısının 100/dak geçmesi) ve ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir. Paliperidonun $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerine antagonist etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (34). Bu nedenle diğer ilaçlar gibi taşikardi ve hipotansiyon yapma riski bulunmaktadır. Yapılan akut dönem çalışmalarında bu yan etkilerin çok sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Paliperidon alan hastaların ilacı 3 mg/gün dozunda kullanmaları durumunda sadece %2'sinde taşikardi izlenmiştir (33). Bu oran doza paralel artma göstermekte; 6-15 mg/gün dozunda paliperidon kullanan hastalarda taşikardi görülme oranı %7'ye çıkmaktadır. Uzun dönemli çalışmalarında Kramer ve ekibi manuel ölçüm ile ilaç alan hastalarda taşikardi oranını %15, plasebo alan hastalarda ise %8 olarak bulmuşlardır (35). Bu rakamlar EKG ile objektif değerlendirme yapıldığında paliperidon alan hastalarda %7, plasebo alan hastalarda %2 olarak tespit edilmiştir. Ortostatik hipotansiyonda, tıpkı taşikardide olduğu gibi doza bağımlı olarak artmaktadır. Oniki (12) mg/gün ve üzerinde paliperidon kullanan hastaların %4'ünde hipotansiyon tespit edilirken,

bu oran daha düşük dozlarda (<9 mg/gün) sadece %1-2 civarındadır (33-35).

Yukarıdaki veriler paliperidonun bütün dozları için önemli bir kardiovasküler riske sahip olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, kardiyak problemleri olan hastalarda, tedavinin yeni başladığı (özellikle yüksek dozlarda), aniden kesildiği ve doz değişimi sırasında kardiovasküler parametrelerin izlenmesinde fayda olacağı izlenimi edinilmektedir.

Metabolik Yan Etkiler

Son yıllarda atipik antipsikotikler ile elde edilen özellikle ekstrapiramidal yan etkileri üzerindeki başarı maalesef bu yeni ilaçların metabolik yan etkileri nedeni ile gözlenmiştir. Özellikle kilo alımı ve onu izleyen glukoz ve lipid düzeylerindeki anormallikler psikiyatristler tarafından daha sık takip edilen metabolik parametreler olmuştur. Paliperidon alan hastalarda ise 6 haftada kilo değişimi 0.6-1.9 kg arasında olmuş ve olanzapin gibi antipsikotikler ile alınan kilonun çok altında kalmıştır (30,31,33). Plasebo alan hastalarda akut dönemde 0.04 kg kaybı izlenmiştir. Klinik düzeyde kilo alımı için sınır kabul edilen %7'lik kilo alımı 3-6 mg/gün kullanan hastaların %6-7'sinde izlenmiştir. Bununla beraber kullanılan günlük doz arttıkça kilo alımında da artış izlenmiş ve 15 mg/gün alan hastalarda klinik düzeyde kilo alan hasta oranları %18'e ulaşmıştır.

Uzun dönemli takip çalışmasında ise ilk başta kilo alan hastaların bir kısmında kilo kaybı izlenmiştir (35). Genel olarak kilo alımına neden olmamasına rağmen, bir kısım hastada paliperidon ile kilo alımı izlenmektedir. Bu durum hastaların bireysel ve klinik durumlarından kaynaklanıyor olabilir. Klinik gözlemlerimizde de paliperidon ile kilo

alan hastalara rastladık. Bu nedenle kilo alımı riskini hasta özelinde değerlendirip, eğer gerekiyorsa önleyici tedbirleri baştan almakta fayda olduğu düşünülmektedir.

Paliperidonun glukoz düzeylerine olan etkisi çok daha sınırlıdır. Binden fazla hastanın dahil edildiği akut dönem çalışmalarında sadece 4 paliperidon ve 2 plasebo alan hastada glukoz düzeylerinde anormal değişiklikler izlenmiştir (31-33). Diğer antipsikotik çalışmalarında, glukoz düzey değişikliklerinin ilk altı ay içinde olduğu bildirilmiştir (13,40,41). Kramer ve ekibi tarafından yapılan tek uzun süreli çalışmada paliperidona bağlı glukoz metabolizması ile ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (35). Her ne kadar ilk veriler, paliperidon alan hastalarda glukoz düzeylerinde belirgin bir değişiklik beklenmesi yönünde değilse de, şizofreni hastalarında diyabet oranlarının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu dikkate alınarak, ilaç başlamadan önce, 12. haftada ve her yıl kan glukoz düzeyleri bakılmalıdır (42). Gerek akut dönem çalışmalarında gerekse uzun dönem yineleme önleme çalışmalarında serum lipid düzeylerinde paliperidona bağlı herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (33,35).

SONUÇ

Günümüzde antipsikotik kullanımı psikotik bozuklukların tedavisindeki en önemli parça olarak yerini korumaktadır. Bu tedavinin yan etkileri ilacın uzun süre hasta tarafından kullanımını engelleyici özellikler içermektedir. Bu nedenle yeni ilaçlara gereksinim vardır. Paliperidonun özellikle D2 reseptörü ile ilişkisi ve diğer tolerabilite ve güvenilirlik parametrelerindeki olumlu profili klinik kullanımında dikkate değer bir seçenek gibi durmaktadır.

Kaynaklar:

- Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 10:55-62.
- Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: II. Emotional disturbances. Psychiatry Res 2008; 159:157-162.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:241-247.
- Turkington D, Dudley R, Warman DM, Beck AT. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a review. J Psychiatr Pract 2004; 10:5-16.
- Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12:423-424.
- Newton JE, Cannon DJ, Couch L, Fody EP, McMillan DE, Metzger WS, Paige SR, Reid GM, Summers BN. Effects of repeated drug holidays on serum haloperidol concentrations, psychiatric symptoms, and movement disorders in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1989; 50:132-135.
- Pyke J, Seeman MV. Neuroleptic-free intervals in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1981; 138:1620-1621.
- Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. Acta Psychiatr Scand 2002; 106:286-290.

9. Miller BJ. A review of second-generation antipsychotic discontinuation in first-episode psychosis. *J Psychiatr Pract* 2008; 14:289-300.
10. Hellewell JS. A review of the evidence for the use of antipsychotics in the maintenance treatment of bipolar disorders. *J Psychopharmacol* 2006; 20:39-45.
11. Hellewell JS. Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs* 2002; 16:457-471.
12. Hellewell JS, Haddad PM. Differing tolerability profiles among atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2001; 158:501-502.
13. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-1223.
14. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, Lopez-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rossler A, Grobbee DE. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085-1097.
15. Voruganti LP, Awad AG. Is neuroleptic dysphoria a variant of drug-induced extrapyramidal side effects? *Can J Psychiatry* 2004; 49:285-289.
16. Voruganti L, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 171:121-132.
17. Voruganti L, Slomka P, Zabel P, Costa G, So A, Mattar A, Awad AG. Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D(2) binding ratios on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:642-650.
18. de Haan L, Nimwegen L, Amelvoort T, Dingemans P, Linszen D. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41:125-128.
19. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T, Czekalla J. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1690-1697.
20. de Haan L, Lavalaye J, Booij J, Linszen D. Comfort, self-confidence, safety, and dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1544-1545.
21. de Haan L, Lavalaye J, van Bruggen M, van Nimwegen L, Booij J, van Amelvoort T, Linszen D. Subjective experience and dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with antipsychotics: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2004; 49:290-296.
22. de Haan L, van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:303-309.
23. de Haan L, Lavalaye J, Linszen D, Dingemans PM, Booij J. Subjective experience and striatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized by olanzapine or risperidone. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1019-1020.
24. Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 2001; 50:873-883.
25. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158:360-369.
26. Tauscher J, Hussain T, Agid O, Verhoeff NP, Wilson AA, Houle S, Remington G, Zipursky RB, Kapur S. Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1620-1625.
27. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197:229-235.
28. Gray JA, Roth BL. The pipeline and future of drug development in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12:904-922.
29. Seeman P. An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1984-1985.
30. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, Eerdeken M. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:817-829.
31. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:6-14.
32. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1363-1370.
33. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93:117-130.
34. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 90:147-161.
35. Fowler JA, Bettinger TL, Argo TR. Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2008; 30:231-248.
36. Melkersson KI. Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21:529-532.
37. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:311-313.
38. Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5:205-215.

39. Henderson DC. Managing weight gain and metabolic issues in patients treated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:e04.
40. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 4:8-13.
41. Covell NH, Jackson CT, Weissman EM. Health monitoring for patients who have schizophrenia. Summary of the Mount Sinai Conference recommendations. *Postgrad Med* 2006; Spec No:20-26.
42. Esel E, Basturk M, Saffet Gonul A, Kula M, Tayfun Turan M, Yabanoglu I, Sofuoglu S. Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in male schizophrenic patients. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26:641-647.