

Şizofrenide Klasik Antipsikotiklerle Tedavi

Prof. Dr. Seher SOFUOĞLU*

1. KONVANSİYONEL ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN KEŞFİ

İlk antipsikotik (AP) ilaç 1950'lerde rastlantı sonucu keşfedilmiş olan ve antihistaminik olarak düşünülen klorpromazindir (CPZ). Klorpromazin hakikaten biraz antihistaminik aktiviteye sahip olmakla beraber, daha önemli aktivitesi dopamin reseptörleri üzerinedir (Stahl 1996, Wirshing 1996). Ayrıca α adrenerjik ve muskarinik kolinerjik reseptörler üzerine de genellikle istenmeyen etkileri vardır. Klasik trisiklik antidepresanlarda olduğu gibi, klasik antipsikotik nöroleptik ilaçlar da 3 nörotransmitter sisteminin reseptörlerini etkileme özellikleri ile yan etkiler ortaya çıkarırlar. Bunlar antihistaminik (kilo alma), alfa adrenerjik blokaj yapıcı (kardiyovasküler yan etkiler), muskarinik kolinerjik blokaj yapıcı (ağız kuruması, bulanık görme, konstipasyon) özelliklerdir.

Nöroleptikler akut psikotik epizodların etkili tedavisi olmakla kalmayıp psikotik relapsın önlenmesinde de esastır. Bunlar hospitalize edilmesi gereken psikotik hastaların hem sayısını hem hospitalizasyon sürelerini kısaltırlar. Bununla beraber, nöroleptikler kapsamlı psikoterapötik ve sosyoterapötik yaklaşımların sadece bir parçasıdır (Peuskens 1996).

Klorpromazinin bir antipsikotik ajan olduğu keşfedildikten sonra onun aksiyon mekanizmasını anlamak üzere eksperimental araştırmalar yapılırken hayvanlarda "neuroleptik"e sebep olduğu tesbit edilmiştir. Bundan sonra yeni nöroleptikler bu etkiyi oluşturabilme özelliklerine dayanarak keşfedilmiş ve çok geçmeden 1970'lerde özellikle dopamin-2 (D_2) reseptörlerini bloke eden birçok antipsikotik ilaç ortaya çıkmıştır (Stahl 1996, Wirshing 1996) (Tablo 1).

Çeşitli antipsikotik ajanlar farklı reseptörleri bloke etmeleri sebebi ile yan etki profilleri bakımından fark gösterirlerse de terapötik profilleri bakımından farklı değildir (Janicak 1993, Stahl 1996, Wirshing 1996). Bazı nöroleptikler daha fazla sedatif etkili iken, diğerlerinin kardiyovasküler yan etkileri daha fazla, bazıları ise daha potenttir. Bununla beraber bütün nöroleptikler psikotik semptomları, özellikle çok merkezli şizofreni çalışmalarında gösterildiği gibi pozitif psikotik semptomları azaltırlar. Bu, bir hastanın bir nöroleptik ilaca diğerinden daha iyi cevap veremeyeceği manasına gelmez, fakat geniş hasta gruplarında yapılmış çalışmalar tipik nöroleptik ajanlar arasında antipsikotik etki bakımından tanınabilir bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

Bütün tipik nöroleptik ajanlar D_2 reseptör blokajı yapmaları sebebi ile ekstrapiramidal sendrom

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

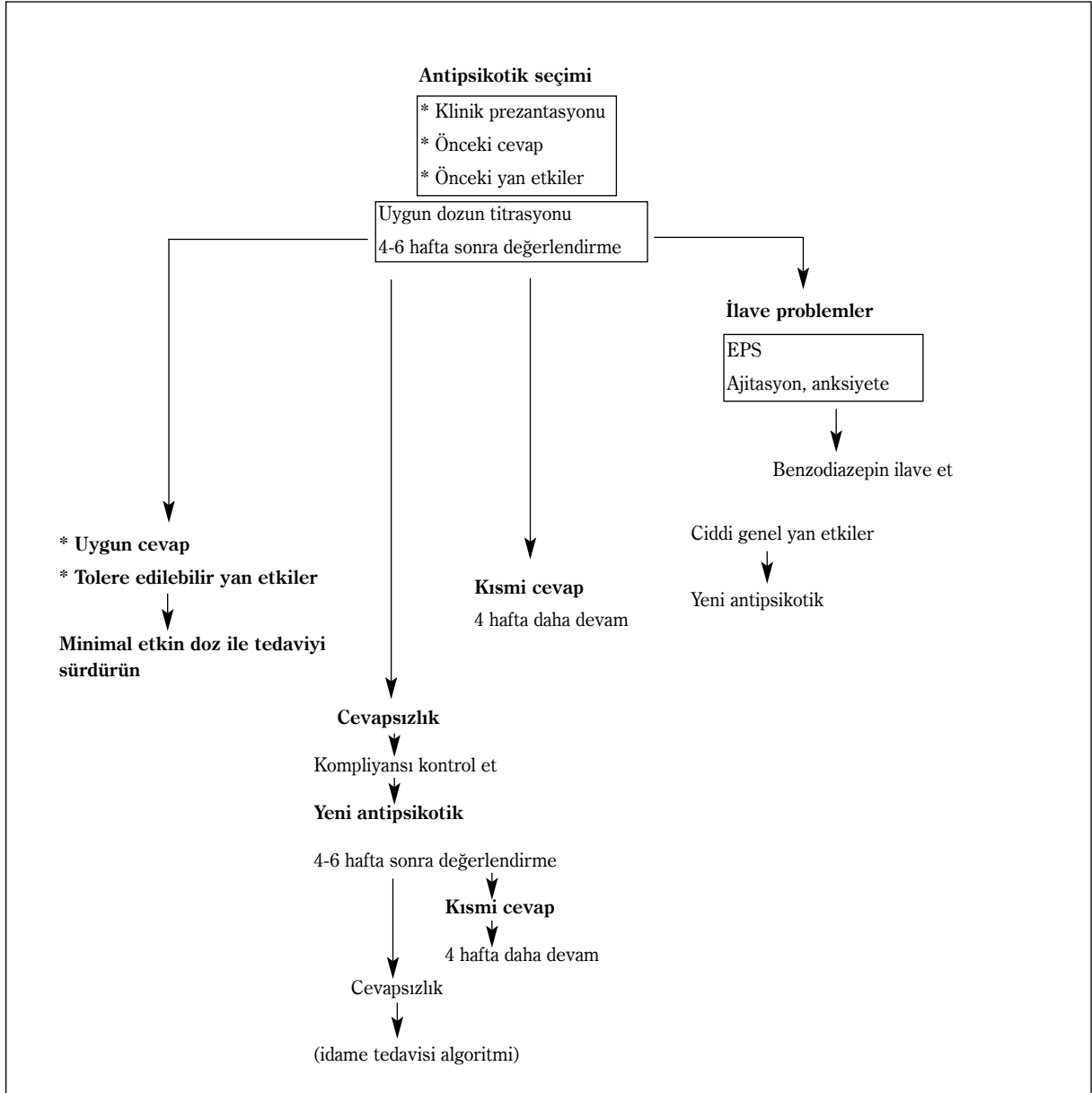
Tablo 1. Antipsikotiklerin CPZ'ye ekivalan dozları

| Jenerik ismi | Ticari ismi | Ekivalan dozu (100 mg/p.o CPZ) |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| <i>Fenotiyazinler</i> | | |
| Klorpromazin | Largactil | 100 |
| Promazin | Sparine | 200 |
| <i>Piperidinler</i> | | |
| Tiyoridazin | Melleril | 95-100 |
| Mezoridazin | Serentil | 75 |
| <i>Piperazinler</i> | | |
| Trifluoperazin | Telazin | 2 |
| Flufenazin | Moditen, Prolixin | 2 |
| Perfenazin | Trilafon | 10 |
| <i>Tiyoksantener</i> | | |
| Tiyotiksen | Navane | 3 |
| <i>Butirofenonlar</i> | | |
| Haloperidol | Haldol, Norodol | 2 |
| <i>Difenilbütülpiperidinler</i> | | |
| Pimozid | Orap, Nörofren | 2 |
| <i>Dihidroindolonlar</i> | | |
| Molindon | Moban | 15 |
| <i>Dibenzoksazepinler</i> | | |
| Loksapin | Loxitane | 15 |
| <i>Dibenzodiazepinler</i> | | |
| Klozapin | Leponex, Clozaril | 50 |
| Flupentiksol | Fluanxol | 5 |
| Melperon | Buronon | 25 |
| Sulpirid | Dogmatil | 200 |
| Zuklopentiksol | Clopixol | 25 |
| Risperidon | Risperdal | 2 |
| Remoksiprid | Roxiam | 60 |
| Olanzapin | Zyprexa | ? |
| Zotepin | Nipolept | ? |
| Sertindol | Serdolect | ? |
| Ketiapin | Seroquel | ? |

(EPS) oluşturabilirler. Yani nöroleptiklerin D₂ reseptör antagonizmi terapötik etkileri kadar bazı yan etkilerine de aracılık eder. Bazı nöroleptik ajanlar nigrostriatal D₂ reseptörlerini bloke edici özellikleri sebebi ile daha fazla EPS ortaya çıkarırlar. Bunlar antikolinergik özellikleri zayıf olan nöroleptiklerdir (Wirshing 1996, Barnes 1996).

Kolinergik reseptör blokajı, dopamin reseptör blokajının sebep olduğu EPS'yi nasıl azaltır: Sebep nigrostriatal yolda dopaminin asetilkolinin birbiri üzerinde resiprokal etkileri olması gibi

görünmektedir. Dopamin (DA) nöronlarının nigrostriatal dopamin yolunda kolinergik nöronlarla postsinaptik bağlantıları vardır. Dopamin normal olarak postsinaptik nigrostriatal kolinergik nöronlardan, asetilkolin salınımını bloke eder (Stahl 1996). Eğer dopamin reseptörlerinin bir nöroleptik ilaç tarafından bloke edilmesi sebebi ile asetilkolin salınımı daha fazla baskılanamazsa, asetilkolin daha aktif olur. Bu aşırı aktivitenin kompensasyon yollarından biri asetilkolini bir antikolinergik ajan ile bloke etmektir. Bu olay nöroleptiklerin oluşturduğu EPS'leri azaltmak



Şekil 1. Akut epizodda antipsikotik tedavisi algoritmi

maksadı ile nöroleptiklerle birlikte antikolinergik ajanların verilmesi stratejisini doğurmuştur. Bazı nöroleptikler molekülleri içinde biraz antikolinergik yapıya sahip oldukları için, bunlarla EPS ortaya çıkması ihtimali daha zayıftır.

Teorik olarak, dopamin agonisti ajanlar, Parkinson hastalığında olduğu gibi EPS'leri geri döndürmede faydalı olabilirler, fakat bunların mezolimbik bölgede de dopaminerjik aktiviteyi artırarak pozitif semptomları şiddetlendirme ihtimalleri vardır. Bunlardan amantadin psikoza kötüleştirmeden ilacın tevlid ettiği parkinsonizmi

düzeltilmede yardımcı olabilirse de, pratikte EPS'leri önlemede antikolinergik ajanlar daha fazla kullanılırlar. Fakat maalesef, nöroleptiklerin antikolinergik ajanlarla beraber kullanımı sonuçta tardif diskinezi gelişmesi ihtimalini azaltmamaktadır (Barnes 1996, Stahl 1996).

2. ŞİZOFRENİK PSİKOZUN TEDAVİSİNDE KLASİK ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİNLİĞİ

Şizofrenide kapsamlı psikososyal girişimin en önemli köşe taşı antipsikotik medikasyondur (Şekil 1). Hastaların büyük çoğunluğu (%90'a

kadar) ilk akut epizodlarında semptomsuz hale gelirler (Janicak 1993, Keks 1996). Antipsikotikler, semptomlar ilk defa görüldüğünde kullanılırsa daha etkilidirler. Erken tedavinin sonuçları şunlardır:

- Daha hızlı etki,
- Daha düşük dozla terapötik etki,
- Pozitif semptomlar üzerinde daha fazla etkinlik,
- Daha az rezidüel semptom,
- Gelecekteki relapsların azalması,
- Daha iyi sosyo-profesyonel entegrasyon.

Antipsikotikler şizofreninin idame tedavisinde de esastırlar. Hastaların %80'ine kadar antipsikotik tedavinin durdurulmasından sonra 2 sene içinde relaps geçirirler (Janicak 1993, Fleischhacker 1997). İlk epizodda olsun, tekrarlayan epizodlarda olsun, hatta antipsikotik tedavi altında remisyon- da olsun, bütün hastalar relaps riski altındadırlar. Psikotik relaps önemli bir problemdir. Önemi genel olarak olduğundan daha az anlaşılan relaps- lar olumsuz klinik ve sosyal sonuçlara yol açar:

- Travmatik tecrübe,
- Artmış depresyon riski,
- Artmış intihar riski,
- Her epizoddan sonra daha fazla defisit,
- Sosyo-profesyonel entegrasyonun kaybı,
- Sosyal network kaybı,
- Daha fazla izolasyon.

Relapsın gelecekteki tedavi açısından önemli sonuçları ise şunlardır:

- Aynı terapötik etkiyi oluşturabilmek için daha yüksek dozlar,
- Daha uzun iyileştirme süresi,
- Her bir epizod için daha düşük iyileşme şansı,
- Daha fazla rezidüel pozitif semptom,
- Daha fazla defisit semptomu,
- Antipsikotiklere cevap vermeme ihtimalinin yükselmesi.

Antipsikotik medikasyonun kullanılmasında genel kurallar şunlardır:

- Erken müdahale,
- Dozun tedricen artırılması,
- En düşük etkin dozun kullanılması,
- Etkinliği değerlendirmek için yeterli zaman tanınması (4-6 hafta),
- Profilaktik tedavinin uzun sürdürülmesi.

2.1. Klasik antipsikotiklerin terapötik etkileri

Antipsikotikler her ne kadar şizofrenik psikozun tedavisinde kullanılırsa da, spesifik "antişizofrenik" ilaçlar değildir. Bunlar genel olarak psikotik semptomların tedavisinde etkilidirler (Wirshing 1996). Şizofreni, semptomları en iyi bilinen psikotik bozukluk olup bu semptomlar şöyle gruplandırılabilir:

1. Pozitif semptomlar
2. Negatif semptomlar
3. Depresif semptomlar
4. Kognitif bozukluklar

Pozitif semptomlar normal psişik fonksiyonlara eklenen veya onların artışı ile kendini gösteren semptomlardır:

- Halüsinasyonlar,
- Delüzyonlar,
- Formal düşünce bozukluğu,
- Bizar davranış,
- Eksitasyon ve ajitasyon.

Negatif semptomlar normal fonksiyonların azaldığı veya yok olduğunu gösteren semptomlardır. Bu durumda hastalık prosesine spesifik olan primer negatif semptomlar, ilaçların yan etkisine, pozitif semptomlara veya depresyona bağlı sekonder negatif semptomlardan tefrik edilmelidir. Negatif semptomlar psikososyal yetersizlik ile kuvvetle ilişkilidir. Aşağıdaki semptomlar negatif kabul edilmektedir:

- Anhedoni,
- Apati,
- Avolüsyon,
- Dikkat azalması,

- Emosyonel küntleşme,
- İnisiyatif kaybı,
- Konuşmanın fakirleşmesi.

Depresif semptomlar şizofrenik hastaların %80'inde akut epizod öncesinde, epizod esnasında veya sonrasında gözlenir (Janicak 1993). Bu depresyonu primer negatif semptomlardan veya ilaçların yan etkilerinden ayırmak kolay değildir. Akut epizod esnasında kognitif dezorganizasyon, uzun sürede de kognitif bozulma ortaya çıkar (Borison 1996).

Antipsikotikler özellikle pozitif semptomların azaltılmasında etkilidirler. Şüphecilik, delüzyonlar ve halüsinasyonlara bağlı olan negatif semptomları da düzeltebilirler fakat, konvansiyonel antipsikotikler primer negatif semptomlar üzerinde çok az etkilidirler (Fleischhacker 1997).

Akut psikotik faz esnasındaki depresif semptomlar antipsikotik tedavi ile düzeltilenirse de, bazı yazarlar nöroleptiklerin depresif semptomları (akinetik depresyon, post-psikotik depresyon, ilaçların tevliid ettiği depresyon) şiddetlendireceğine veya ortaya çıkaracağına inanırlar.

Bazı kognitif bozukluklar (dezorganizasyon, düşünce bozukluğu, delüzyonlar) antipsikotiklerle düzenlenebilir, fakat diğerleri şiddetlenebilir veya provoke edilebilir. Sosyal inhibisyon, depresif miyaç, disfori ve kognitif bozuklukla kombinasyonu son zamanlarda "nöroleptiklerin oluşturduğu defisit sendromu" (neuroleptic-induced deficit syndrome-NIDS) olarak tanımlanmıştır (Barnes 1995).

2. 2. Doz stratejileri

İlaç tedavisinin amacı belli bir semptomun düzeltilmesinden ziyade altta yatan hastalık prosesinin düzeltilmesidir. Genel olarak, eğer mümkünse düşük dozlar (2-10 mg/gün haloperidol veya ekivalanı) tercih edilir, bu dozlar genellikle yeterli ve toksisite oluşturmayacak dozlardır. Bu uygulama uzun süreli tedavi yapılacak ise nöroleptiklerin kümülatif etkileri TD'ye daha fazla predispozisyon oluşturabileceği için özellikle önemlidir. Fakat nöroleptiklerin kümülatif etkileri ile TD arasındaki korelasyon zayıftır (Wirshing 1996). Başlangıçtaki düzelmenin 1-2 hafta alması sebebi ile bazı klinisyenler ortalama dozla (10-20 mg/gün haloperidol) başlamayı tercih ederler ve o

periyod esnasında bu dozu sürdürürler. Halbuki doz hergün terapötik ve yan etkiler göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Bu ilaçların yarılanma ömürleri 20-24 saat olduğu için günde tek doz halinde verilebilirler (Janicak 1993).

Bazı klinisyenler psikotik semptomların kolayca kontrol altına alınabilmesi için yükleme dozunu 60 mg/gün haloperidol tercih ederler ve zaman içinde dozu yavaş yavaş düşürürler. Diğerleri ise düşük dozla başlayıp ihtiyaç olduğu kadar dozu yükseltirler. Hangi yaklaşımın daha hızlı ve iyi sonuçlar verdiğine dair kuvvetli deliller mevcut değildir. Evvelce yapılmış bazı çalışmalarda megadozlar (10-150 mg/gün haloperidol) tartışılmış ise de bunların standart dozlardan daha faydalı olduklarına dair delil bulunamamıştır. Yine de hastaların küçük bir azınlığının yüksek dozlara cevap verebileceği kabul edilmektedir (Wirshing 1996).

2.3. Aksiyon modu

Konvansiyonel antipsikotiklerin terapötik aksiyonu dopamin D₂ reseptörlerine olan afiniteleri ile ilgilidir, fakat dopamin D₂ reseptör blokajı aynı zamanda motor ve hormonal yan etkilerden de sorumludur (Wirshing 1996). Antipsikotikler diğer nörotransmitter sistemler üzerinde de eylem gösterirler (adrenerjik, kolinerjik histaminerjik, serotonerjik).

Nöroleptik antipsikotiklerin etkinliğini belirleyen özellik merkezi dopaminerjik reseptörleri bloke etmeleridir. "Nöroleptik" terimi genellikle hem antipsikotik etki hem ekstrapiramidal etki oluşturan ilaçlar için kullanılır. Bu nedenle "klozapin" nöroleptik olmayan antipsikotik bir ilaçtır (Stahl 1996).

Beyinde 5 merkezi dopaminerjik traktus bulunmaktadır (Janicak 1993):

1. Striatal traktus
2. Mezolimbik traktus
3. Mezokortikal traktus
4. Retinal traktus
5. Nörohipofizeal traktus

Bu sonuncu traktus nöroleptiklerin hiperprolaktinemi yapıcı etkileri ile ilişkilidir. PET çalışmaları EPS oluşturmadığı bilinen klozapinin striatal DA reseptörlerini bloke ettiğini göstermekle

beraber diğer traktuslar üzerindeki etkisini tam olarak ortaya koyamamıştır (Stahl 1996).

2.4. Dopamin reseptörleri

Dopaminerjik reseptörlerin birçok farklı tipleri vardır ve antipsikotikler büyük oranda postsinaptik D₂, biraz da D₁ ve D₅ reseptörlerinin spesifik rolleri henüz bilinmemektedir. Bu reseptörler muhtemelen çeşitli yollarla "adenil siklaz" ve diğer "second messenger" sistemleri değiştirirler.

Dopamin otoresepörleri

Presinaptik dopaminerjik reseptörler (veya otoresepörler) genellikle intrasinaptik nörotransmitter seviyesine duyarlı olan bu reseptörler, DA sentezi ve salınımı üzerinde negatif "feedback" rolü oynarlar.

Postsinaptik DA reseptörlerinin blokajı pozitif "feedback" halkasının oluşmasına yol açar ve şu olaylar cereyan eder:

- Presinaptik dopaminerjik nöronda tirozin hidroksilaz aktive olur,
- DA sentezi artar,
- Nöronların ateşlenme olayı artar,
- DA metabolitlerinin (HVA gibi) seviyeleri artar.

Tabloyu biraz daha komplike hale getiren olay kronik nöroleptik tedavi sonucunda otoresepör süpersensitivitesinin oluşmasıdır.

Dopaminerjik sistemlerde her ne kadar biyokimyasal ve elektrofizyolojik tolerans gelişirse de bu hepsinde birden olmaz. Mezokortikal traktusda otoresepörler bulunmadığı için bu olaylar orada gerçekleşmez. PET çalışmalarında hiç ilaç kullanmamış şizofrenik hastaların striatal bölgelerinde D₂ reseptör artışı tesbit edilmiş ve antipsikotiklerle bunların bloke edildiği gösterilmiştir (Janicak 1993).

2.5. Antipsikotik ilaçların uzun süreli kullanımını

Bütün tipik nöroleptikler birkaç haftalık tedaviden sonra pozitif psikotik semptomları azaltırlar. Şizofrenide nöroleptik ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan relaps oranları ayda %10, 6 ayda %50 veya daha fazladır. Sonuç olarak şizofrenide uzun süreli nöroleptik tedavi çoğunlukla endikedir (Fleischhacker 1997, Wyatt 1991) (Şekil 2).

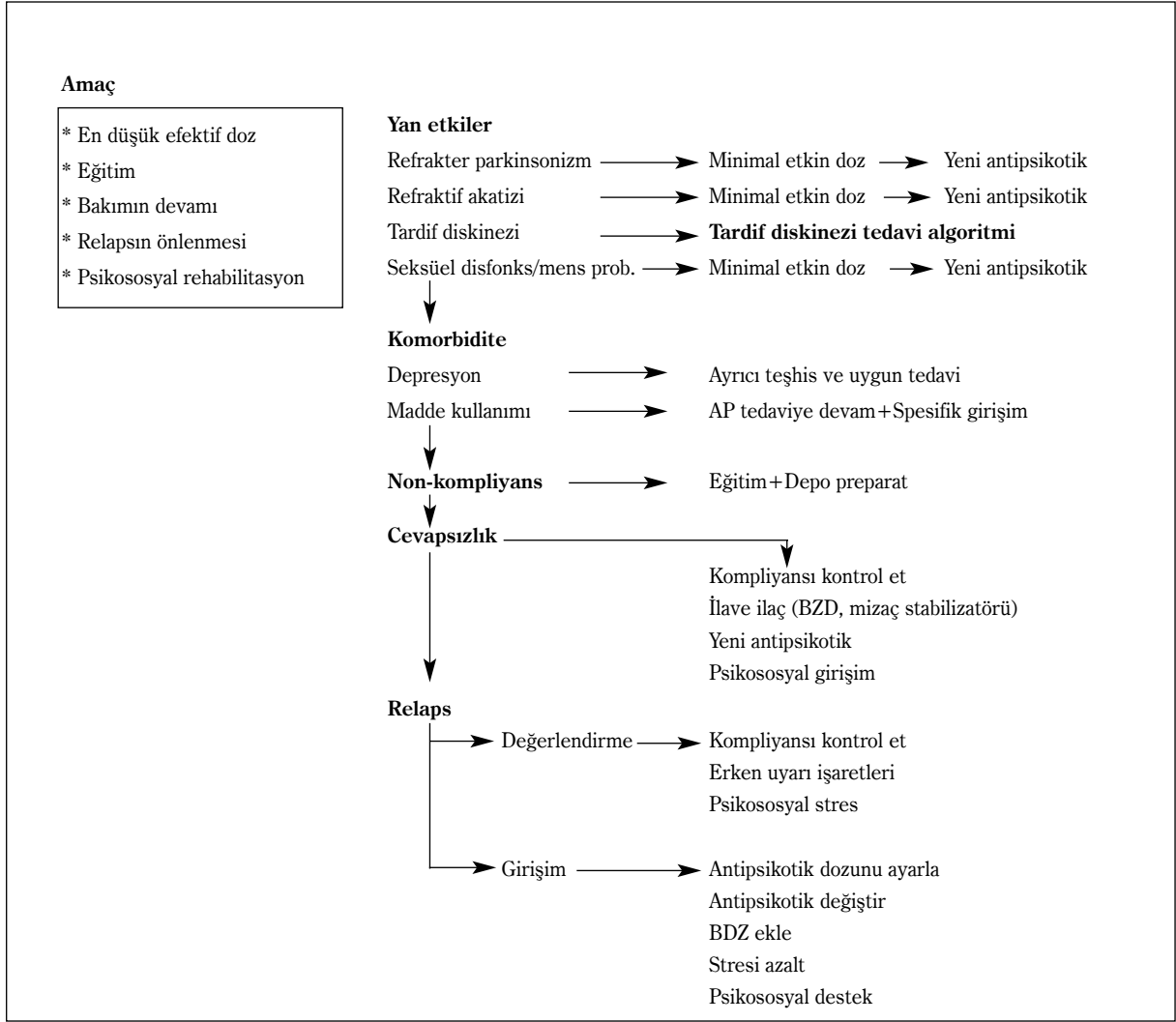
Uzun süreli tedavinin gerekli olmadığı vakalarda "nöroleptiği idareli kullanma stratejisi" (neurolepticsparing strategy) gözönüne alınmalıdır. Mesela, psikotik depresyonda hastalık stabilize olduktan sonra uzun süreli nöroleptik tedavisine ihtiyaç yoktur. Diğer taraftan, şizofreni tedavisinde nöroleptiklerin psikoza tedavi etmede sağladıkları kazanç, genellikle oluşturdukları yan etkilerin zararından daha fazladır. Psikozun kendisi tardif diskinezi riskinden daha malign olabilir.

Uzun süreli yan etkileri, nöroleptik tedavi ile birlikte olan problemleri azaltacak çalışmaların yapılmasına yol açmaktadırlar. Bütün yan etki problemlerine rağmen bu ilaçlar hala psikozun pozitif semptomları için güçlü antipsikotik ajanlar olma özelliklerini muhafaza etmektedirler (Wirshing 1996, Fleischhacker 1997). Rahatsız edici yan etkiler non-kompliyansa yol açmakta ve hastalar bu yan etkilerden kurtulmak maksadı ile psikotik semptomların relaps riskine rağmen ilaçlarını kesmektedirler (Stahl 1996).

2.6. Klasik antipsikotiklerin kullanımında kısıtlamalar

Antipsikotik etkinliğe rağmen ilk epizod hastalarının %10-15'i antipsikotiklere cevap vermez veya ancak kısmi cevap verir. Epizod sayısı arttıkça bu oran %30'lara çıkar. Hastaların önemli bir çoğunluğunda (%50'ye kadar) sürüp giden ve bir oranda şahsın fonksiyonlarını azaltan hafif pozitif semptomlar vardır (Fleischhacker 1997). Klasik nöroleptiklerin antipsikotik etkileri yan etki çıkaracak dozlara çok yakın sınırlarda ortaya çıkar. Yan etkiler tedavinin sürdürülmesinde hastanın kompliyansını da bozarlar. Antipsikotik tedavide kompliyansı düzeltmenin esası hastaların, ailelerin ve doktorların eğitilmesidir. Bu eğitim programı aşağıdaki hususları içine alır (Weiden 1997):

- Hastalık hakkında bilgilendirme,
- Tedavi hakkında bilgilendirme ,
- İlaçların aksiyon mekanizması hakkında bilgilendirme,
- Muhtemel yan etkiler hakkında bilgilendirme,
- İdame tedavisinin kazançları hakkında bilgilendirme.



Şekil 2. Antipsikotiklerle idame tedavisi algoritmi

3. ANTİPSİKOTİKLERİN YAN ETKİLERİ

3.1. Merkezi sinir sistemi (MSS)

A. Akut ekstrapiramidal yan etkiler

Akut EPS 3 kategoride toplanır:

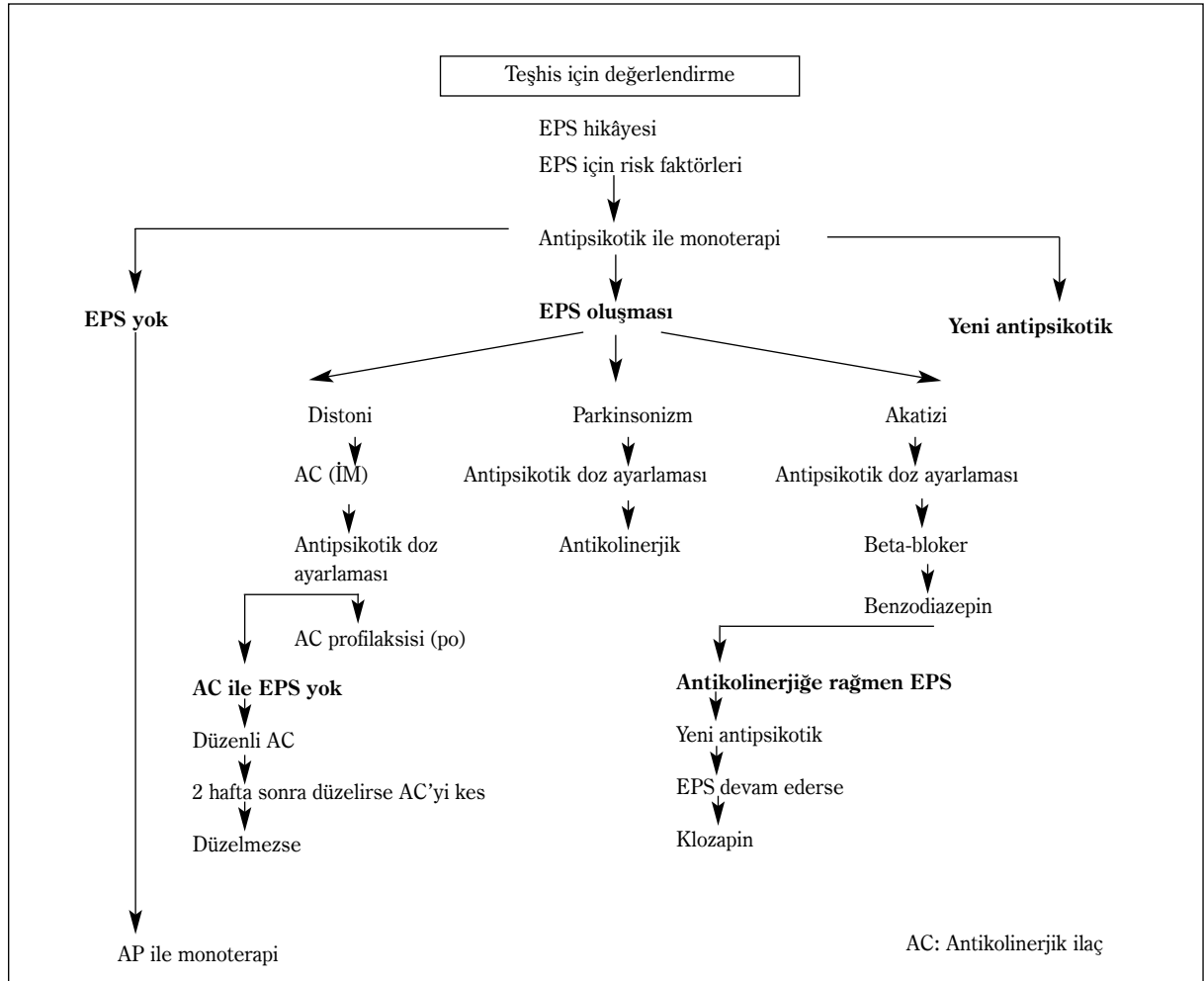
1. Parkinsoniyen sendrom: Maske yüz, istirahat tremoru, dişli çark işareti ve psikomotor yavaşlama ile karakterizedir. Spontanite kaybı ve yüzde rijidite yanlışlıkla emosyonel küntleşme olarak değerlendirilebilir ve retarde depresyonla karıştırılabilir.

2. Akut distoni: Distoniler tortikolis, retrokolis, okülerjik kriz ve opistotonus şeklindedir. Bizar mannerizmlerle karıştırılabilir.

3. Akatizi: Hareketsiz kalamamakla karakterize motor huzursuzluktur. Psikotik ajitasyonla karıştırılabilir fakat ondan farklı olarak subjektif distress ile birlikte ve antipsikotiklerle kötüleşir.

Tedavi

Parkinsoniyen sendromda antikolinergik antiparkinsoniyen ilaçlar (bentropin, biperiden, fenhidramin) faydalıdır. Antikolinergiklerin profilaktik olarak kullanılması öfori ve kötüye kullanım oluşturabilir. Akut distoniler tipik olarak tedavinin ilk birkaç günü ile birkaç haftası arasında görülürler ve standart antikolinergik tedaviye cevap vermeyebilirler. O takdirde benzodiazepin (BDZ) türevleri faydalı olabilir. Akatizi beta-blokerlere, amantadine cevap verebilir. Ayrıca astma, insüline



Şekil 3. Akut EPS tedavisi algoritmi

bağımlı diyabet, kardiyak iletim bozuklukları olanlar beta-blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda benzodiazepinler güvenli alternatiflerdir (Barnes 1996) (Şekil 3).

B. Geç başlangıçlı ekstrapiramidal yan etkiler

Tedavinin 1. yılından evvel nadiren ortaya çıkan TD insidansı kümülatif ilaç etkisine maruz kalınması ile her yıl %4'dür. İlaç seviyelerinin sabitlenmesi ile TD insidansı azalma göstermektedir.

1. Tardif diskinezi (TD)

İnvolanter hareketler ile karakterize bir sendromdur ve bu hareketler şu şekilde kendini gösterir:

- Bukkolinguomastikatuvar,
- Koreiform veya atetoid,
- Bunların kombinasyon şeklinde hareketleri.

Kronik şizofrenik hastalarda diskinetik hareketler nöroleptiklerin keşfedilmediği yüzyılda Kraepelin tarafından da tanımlanmışlardır.

Tedavi

Antiparkinsoniyen ilaçlar TD'yi kötüleştirirken kolinomimetik ajanlar (fizostigmin, lesitin) faydalı olurlar (Barnes 1996) (Şekil 4).

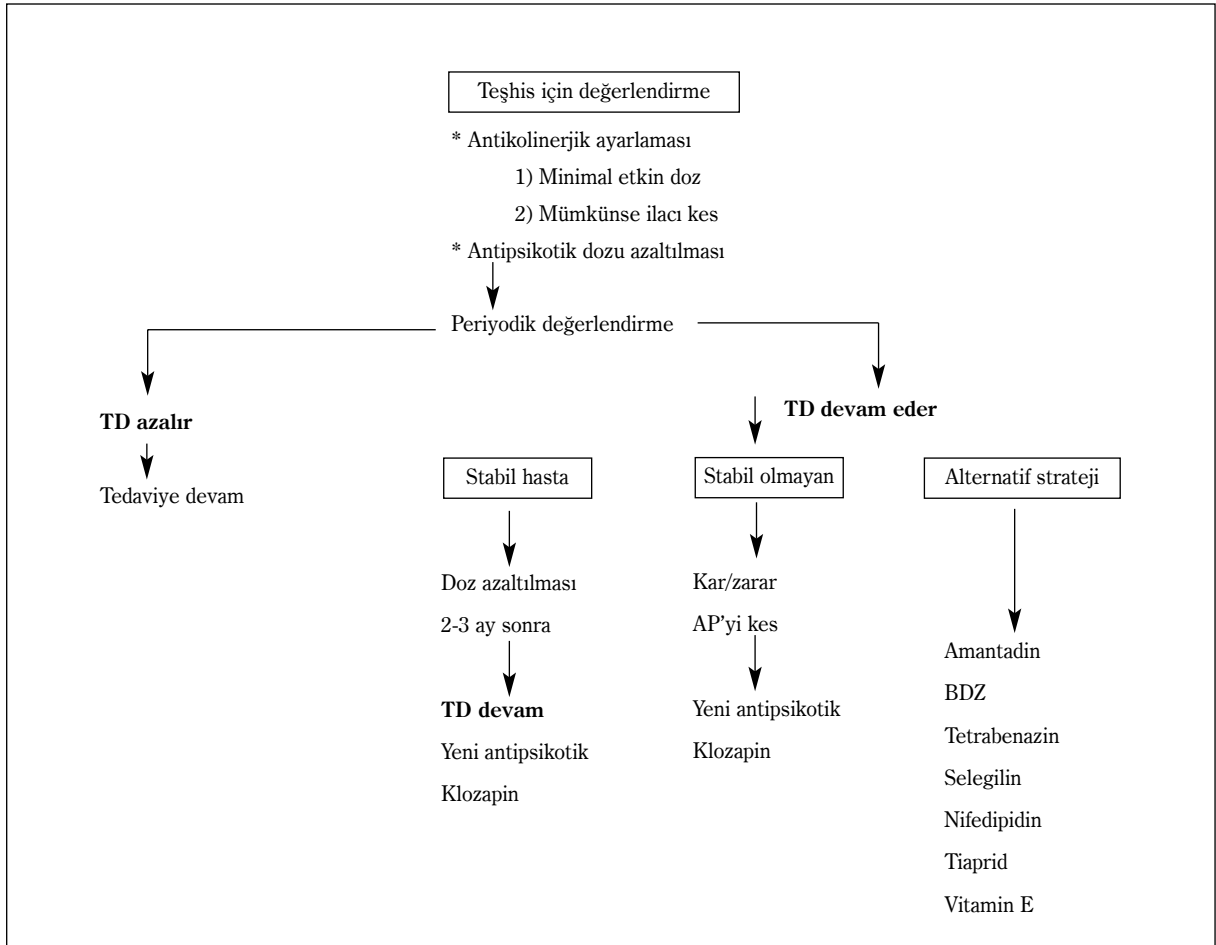
2. Diğer tardif sendromlar

Geç başlangıçlı (tardif) distoni, akatizi ve Parkinsonizm de tanımlanmıştır. Bunların prevalansı %1,5'tir. Antikolinerjik ajanlar bunları kötüleştirmez.

C. Diğer MSS yan etkileri

1. Nöbetler

Konvansiyonel antipsikotiklerin çoğu hayvanlarda



Şekil 4. Tardif diskinezi tedavisi algoritmi

nöbet eşliğini düşürür, fakat bu durum insanlarda yüksek dozlarda bile nadirdir.

2. Yoksunluk sendromu

Antipsikotikler barbitüratlar veya opioidler gibi bağımlılık ve yoksunluk oluşturmazlar fakat aniden kesildiklerinde 2-7 gün süre ile şu semptomlar görülebilir (Janicak 1993):

- Bulantı, kusma,
- Terleme artışı,
- Soğuk-sıcak basması,
- Uykusuzluk,
- İrritabilite,
- Baş ağrısı.

3. Temperatür regülasyon bozukluğu

Bir hipodopaminerjik hiperpireksi sendromu olan

malign nöroleptik sendromun (Neuroleptic Malignant syndrome - NMS) insidansı %0.02-2.4 arasında değişmekte olup, ilk 7-14 saat ile 30 gün arasında görülür (Janicak 1993). Bu durumda hasta genel tıbbın yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Bu sendrom şu klinik ve laboratuvar bulgularını gösterir:

- Ateş,
- Ağır kas rijiditesi (kurşun boru),
- Bilinç değişiklikleri,
- Otonomik değişiklikler (kan basıncında dalgalanma, taşipne aşırı terleme),
- CPK seviyelerinin yükselmesi (genellikle 2000-15000 v/L, bu test yüksek sensitiviteye fakat düşük spesifiteye sahiptir),
- Lökositoz (15000-30000/mm³, sola kayma ile birlikte).

NMS şu durumlardan ayrılmalıdır:

- Letal katatoni,
- Sıcak çarpması,
- Viral ansefalitler,
- Tetanus,
- Diğer enfeksiyonlar.

Tedavi

Supportif tedavi yanında dantrolen (2-3 mg/kg, maksimum 10 mg/gün) bromokriptin (2.5-10 mg/gün maksimum 60 mg/gün), amantadin (200-400 mg/gün) gibi ilaçlar verilmelidir. Bunlar %21 olan mortalite oranını %10'a düşürmektedirler (Janicak 1993).

3.2. Otonomik yan etkiler

Bunlar antikolinergik etkilerdir (bulanık görme, ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon).

3.3. Kardiyovasküler yan etkiler

- Ortostatik hipotansiyon,
- Kardiyak ritm bozuklukları.

3.4. Dermatolojik yan etkiler

Ürtiker, makülopapüler, peteşial ve ödemli erüpsiyonlar tedavinin ilk haftalarında görülebilir. CPZ kullanan ve güneş ışığına maruz kalan hastalarda "fotosensitivite reaksiyonu" kontakt dermatite sebep olabilir.

3.5. Göz etkileri

800 mg/gün dozun üzerinde tiyوريدazin irreversibl retinitis pigmentosaya yol açabilir.

3.6. Endokrin yan etkiler

- Galaktore, menstrüel problemler, seksüel empotans,
- Ejakülasyon gecikmesi (tiyوريدazin gibi otonomik yan etkileri belirgin ilaçlarla),
- Glukoz tolerans testinde diyabetik eğri,
- "False" pozitif gebelik testi,
- Kilo alma.

3.7. Gastrointestinal yan etkiler (hepatik)

- Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme,
- Kolestatik sarılık (CPZ ile),
- Karaciğer hücresi toksisitesi.

3.8. Hematolojik yan etkiler

- Agranülositoz (fenotiazinlerle),
- Lökopeni,
- Eozinofili, lökositoz, trombositopeni (nadir).

Bütün bu mültisistemik etkilerin giderilmesi hastanın ve ailesinin kompliyansını sağlamak bakımından önemlidir (Keks 1996).

4. ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN KULLANIMINDA İYİ KLİNİK UYGULAMA

Antipsikotik ilaçların erken dönemde kullanılması hem daha fazla klinik etki oluşturmakta hem de zaman içinde prognozu daha olumlu hale getirmektedir. Dozun tedricen artırılması önemlidir. Eğer ortaya çıkmışsa yan etkiler uygun şekilde tedavi edilmelidir. Antipsikotik profilaksisi yapılmalıdır. Farmakolojik tedavi şu psikososyal girişimlerle entegre edilmelidir.

- Bakımın devamlılığı,
- Psikoterapötik girişimler,
- Aile tedavileri,
- Eğitim,
- Rehabilitasyon stratejileri.

4.1. Endikasyon

Antipsikotik ilaç tedavisi başlatılmadan önce iyi bir psikiyatrik ve genel tıbbi değerlendirme yapılması önemlidir ve bu arada psikozun organik sebeplerinin değerlendirilmesine ve tedavi edilmesine ihtiyaç vardır.

- Psikiyatrik değerlendirme.
Psikiyatrik klinik inceleme,
Klinik tablo,
İlaç toksikolojisi,
Nöropsikolojik değerlendirme,
- Genel tıbbi değerlendirme.
Genel klinik inceleme,
Medikal komorbidite ve komedikasyonlar
Kan testleri (hematoloji, karaciğer-böbrek fonksiyonları),
Kardiyovasküler değerlendirme (kan basıncı-ECC),
- Nörolojik değerlendirme.

- Klinik nörolojik muayene,
- Nörofizyolojik muayene (EEG, EP),
- Beyin görüntüleme.
- Psikofarmakolojik değerlendirme.
- Evvelce uygulanmış tedaviler,
- Terapötik etkiler,
- Yan etkiler,
- Şimdiki tedavi.

4.2. Tedavinin başlatılması

Başlangıç dozu akut motor yan etkileri önlemek maksadı ile düşük tutulmalıdır. Doz tedricen her gün 5-10 mg haloperidol ekivalanı kadar arttırılmalıdır. Antipsikotik aktivite değerlendirmesi 4-6 haftalık uygulama bitmeden yapılmamalıdır.

Hastalar yan etkiler ve malign nöroleptik sendrom yönünden yakından izlenmelidir. Antikolinergik ilaç gerekirse verilmeli fakat profilaktik olarak verilmemelidir. Tek antipsikotik ile "monoterapi" her zaman tercih edilmelidir. 15-20 mg haloperidol ekivalanından daha yüksek dozaj genellikle endike değildir. Daha yüksek dozlar dopamin reseptörlerinin %70'den fazlasının bloke edilmesine sebep olur ve daha fazla yan etki ile sonuçlanır. Bu da hastanın kompliyansını bozarak terapötik etkiyi azaltabilir.

Sedasyon gerektiği zaman sedatif aksiyonu olan bir nöroleptik seçilmelidir yada tedaviye geçici olarak bir benzodiazepin eklenmelidir. Eğer anksiyete, gerilim, insomnia mevcutsa tedavinin ilk haftalarında bir benzodiazepin de verilmelidir.

Akut epizodu bir depo nöroleptikle başlatmak pek iyi değildir. Bununla beraber, çok uzun etkili olmayan (2-3 gün etkili) bir preparatın (Zuklopentiksol asetat) İM verilmesi ilk epizodda ajitasyon, insight yokluğu ve tedaviye karşı negatif tutum sözkonusu ise kullanılabilir. Birkaç hafta süre ile etkili olan depo preparatlar idame tedavisinde kullanılır. Yüksek potanslı nöroleptiklerin benzodiazepinlerle kombine şekilde veya tek başına (0.5-1 mg haloperidol) İV kullanımı deliryumlu hastaların tedavisinde güvenli ve etkilidir.

4.3. İdame tedavisi

Profilaktik tedavi veya idame tedavisi akut semptomlar yatıştıktan sonra başlatılır. İdame dozu

genellikle akut epizod dozundan daha düşüktür (%50'ye kadar). Amacın dozun tedricen azaltılması olduğu unutulmamalıdır (6 ayda %20 doz azaltılması). Antikolinergiklerden mümkün olduğu kadar kaçınılmalı, verilecekse minimum efektif doz (MED) seçilmelidir.

Depo preparatların kullanılması sadece kompliyansı arttırmakla kalmaz, aynı zamanda stabil plazma seviyesi sağlar. İdame tedavisi için MED: 2.5 mg gün haloperidol ekivalanıdır. Doz hastanın relaps ihtimali ve çevresel stresörleri dikkate alınarak ayarlanmalıdır. Geçmişteki semptomlar hasta ile tartışılmalıdır. "Erken uyarı işaretleri" hasta, hasta ailesi ve psikiyatrist tarafından relapsı önlemek bakımından izlenmelidir. Doz ayarlamaları ve kombinasyonlar, eğer mevcutsa hastanın stresini azaltmada yardımcı olabilir.

4.4. Tedavi süresi

Tedavi ilk epizoddan sonra en az 2 yıl sürdürülmelidir. 5 yıl içinde birkaç epizodu olan hastalar için ömür boyu sürecek tedavi gereklidir. Antipsikotik tedavi sadece alınırken, relaps riskini azaltır, kesildiği zaman ise risk başlangıçtaki ile aynıdır.

4.5. Ürün seçimi

Klasik nöroleptikler ile antipsikotik aktivite %70 oranında dopamin blokajı olduğu zamandaki dozda ortaya çıkar. Bununla beraber, nöroleptikler yapıları sebebi ile yan etkileri açısından büyük farklar gösterirler. Ayırım başlıca etkileri antipsikotik olan yüksek potanslı nöroleptikler şeklinde yapılmalıdır. Şahısların hassasiyetlerinin farklı olduğu dikkate alınarak evvelce hangi ilaca cevap alındığı öğrenilirse bu bilgi iyi bir rehber olacaktır.

Konvansiyonel antipsikotiklere iyi cevap vermeyen veya ciddi yan etkiler sebebi ile bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda yeni antipsikotikler endikedir.

4.6. Konvansiyonel antipsikotiklere cevapsızlık

Hastaların %30 kadarı konvansiyonel antipsikotiklere cevap vermez. Fakat hastanın cevapsız olduğuna karar vermeden önce şunlar dikkate alınmalıdır:

- Komorbid madde kötüye kullanımı,
- Tekrar tıbbi değerlendirme,
- Kompliyansın garanti edilmesi,

- Konvansiyonel antipsikotiğin yeterli doz ve sürede uygulanması.

4.7. Konvansiyonel antipsikotikten yeni antipsikotiğe geçilmesi

Yeni bir ürüne geçmek söz konusu ise, yeni ilacın dozu tedricen arttırılırken konvansiyonel antipsikotiğin dozu tedricen azaltılmalıdır. Konvansiyonel antipsikotik tedavi kesildiğinde yoksunluk septomları ortaya çıkabilir, bunlar antipsikotik ilaçlar antikolinergiklerle beraber veriliyorsa daha şiddetlidir (Weiden 1997):

- Pozitif psikotik semptomların alevlenmesi,
- Maskelenmiş diskinezilerin alevlenmesi (rebound),
- Kolinergik semptomlar (rebound) (anksiyete, ajitasyon, gastrointestinal bozukluklar, enflenzaya benzer semptomlar, insomnia),
- Genel semptomlar (kas ağrıları, pareteziler, terleme).

4.8. Yan etkilerin tanınması, tedavisi ve önlenmesi

Yan etkilerin oluşması antipsikotik ürünün reseptör profili ile ilgilidir. Motor yan etkiler konvansiyonel antipsikotiklerle tedavide kompliyansı en fazla bozan faktördür. Akut ekstrapidal yan etkiler (distoni, akatizi) özellikle verilmesi ise bunları hafifletir. Motor parkinsonizm emosyonel ve kognitif bozulmaya nazaran genellikle daha az rahatsız edicidir.

4.9. Nöroleptik idame tedavisinde komplikasyonlar

1. Postpsikotik depresyon

Depresif epizod içinde olan hasta ile iyileşmemiş veya kısmi remisyon içinde olan negatif semptomları belirgin hasta, birbirinden önemli şekilde farklıdır. Fakat şizofreniye süperimpoze olan depresyon, birlikte antidepresan tedavinin de verilmesini gerektirir.

2. Süpersentivite psikoza

Bu durum uzun süreli nöroleptik tedavinin kesilmesi ile birlikte psikoza semptomlarının hızlı bir şekilde ortaya çıkması olarak tanımlanır. Bu fenomenin psikoza oluşturan nöronal sistemde DA reseptörlerinin up-regülasyonuna sekonder olarak geliştiği kabul edilir (TD'de olduğu gibi).

4.10. Antipsikotiklerin plazma seviyesi monitörizasyonu

Rutin olarak ilaç plazma seviyesi tayinin değeri tartışmalıdır. Bununla beraber şu durumlarda faydalı olabilir (Wirshing 1996):

- Hastanın kompliyansını belirlemek,
- Cevapsız hastada farmakoterapinin uygunluğunu ortaya koymak,
- Çok yüksek plazma seviyelerinin toksisitesinden kaçınmak,
- Klinik cevabı maksimize etmek için doz-cevap ilişkisini araştırmak,
- Adli tıbbi problemlerde klinisyeni korumak.

5. SONUÇ

- Şizofrenik hastaların, akıl hastanelerinde yatan hasta konumuna geçmeleri konvansiyonel antipsikotikler sayesinde gerçekleşmiştir. Bugün bu hastaların %95'inden fazlası relaps geçirseler veya rezidüel semptomları olsa bile hastane dışında yaşayabilmektedirler.

- Birçok kontrollü çalışmadan elde edilen veriler bu antipsikotiklerin "düşünce prosesini" normalize ettiğini ortaya koymuştur.

- Antipsikotikler akut psikotik ajitasyonun hızlı kontrolünde (BDZ'lerle kombine edilmiş olsunlar veya olmasınlar) seçilmiş ilaçlardır.

- Yapılan longitüdinal çalışmalar bu antipsikotiklerin (ve ECT) negatif semptomlara pek faydalı olmamakla beraber, şizofreninin tabii seyrini etkilediklerini ortaya koymuştur.

- Hastanın hissettiği rahatsızlığı ölçmek her ne kadar zor ise de, antipsikotiklerin yan etkileri bütün olarak değerlendirildiğinde, bunlar gribal enfeksiyonla birlikte olan semptomlarınkinden daha fazla değildir.

- Nöroleptik entipsikotiklerin klinik etkinliği merkezi dopamin D₂ reseptörlerini bloke etmele-rine bağlıdır.

- Farklı moleküllerin oluşturduğu yeni jenerasyon antipsikotik ilaçlarla yeterince klinik tecrübe birikinceye kadar, konvansiyonel antipsikotikler şizofreni tedavisinde ilk seçilen ve en yaygın şekilde kullanılan ilaçlar olma vasıflarını sürdürmektedirler.

KAYNAKLAR

- Barnes TRE, Mc Philips MA (1995) How to distinguish between "NIDS", depression and disease-related negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 10 (Suppl 3): 115-121.
- Barnes TRE, Mc Philips MA (1996) Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms. *CNS Drugs*, 6: 315-330.
- Borison RL (1996) The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand*, 94:5-11.
- Fleischhacker WW, Hummer M (1997) Drug treatment of Schizophrenia in the 1990's: Achievements and future possibilities in optimizing outcomes. *Drugs*, 53:915-929.
- Janicak Pg, Davis JM, Prescorn SH (1993) Indications for antipsychotics. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore, Williams-Wilkins, s.81-184.
- Keks NA (1996) Minimizing the non-extrapyramidal side-effects of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand*, 94:18-24.
- Peuskens J (1996) Proper psychosocial rehabilitation of stabilized patients with schizophrenia, the role of new therapies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6:7-12.
- Stahl SM ve ark. (1996) Conventional neuroleptic drugs for schizophrenia and novel antipsychotic agents. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge, Cambridge University Press. s.263-288.
- Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L ve ark. (1997) Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 10) 63-72.
- Wirshing WC, Marder S, Van Putten T ve ark. (1996) Acute treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. FE Bloom, DJ Kupfer (Ed), New York, Lippincott-Raven Press.
- Wyatt R (1991) Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 17:325-351.