

Dirençli Şizofreni Tedavisi

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL*

Şizofreni birçok davranış ve düşünce bozukluğuna; beyin yapısı, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklere neden olan çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir. Erken yaşlarda başlayarak hayat boyu süren, prognozu kötü olan bir hastalıktır. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşim, motor davranış, dikkat, istem, dürtü denetimi, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtileri vardır. Tanı koydurucu bir belirtisi bulunmamaktadır. Hastalığa eşlik eden özgül biyokimyasal, nöroradyolojik, fizyolojik ve psikolojik test olmadığından bu tanı hala bir dışlama tanısı olarak kalmaktadır. Şizofreniye özgü bir laboratuvar testi de yoktur. İşlevselliği önemli ölçüde bozar ve olgular toplumdaki dışlanırlar. Dışlanmalarında hastalık hakkındaki bilgi eksikliği önem taşır. Şizofreninin ayrı bir klinik durum olarak değil de etiyojisi bilinmeyen, benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık (spektrum) olarak ele alınma eğilimi vardır.

Şizofreninin genel toplumda görülme sıklığı %1-1.2 kadardır. İnsidansı ise 0.11/1000 - 0.25/1000

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

(ortalama 0.18/1000) arasındadır. Bu oranlar değişik toplumlarda önemli ölçüde değişiklik göstermemektedir. Şizofreninin geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başladığı hayat boyu alevlenmeler ve ataklarla gittiği düşünülürse topluma maliyeti kolayca tahmin edilebilir. Topluma ekonomik maliyetinin yanında bu hastalığın önemli psikososyal sonuçları da vardır. Bu olgular bir çok kez hastaneye yatarak ve normal yaşamında işlevselliği bozularak acı çekmekte, aynı anda çevresi için de önemli bir sorun oluşturmaktadır (Daniel ve Whitcomb 1998). Prognoz her olguda aynı ölçüde kötü değildir. %30-50 olgu iyi veya çok iyi sayılacak düzeyde prognoz gösterirler. Akut ataklar arasındaki düzelme düzeyleri ise büyük ölçüde değişkenlik gösterir. %40 olgu tek akut atak gösterir. %40 kadarı ise süregen ve ağır yeti kaybı ile gider. %10-13 kadar olgu da intihar ile ölmektedir.

Klasik antipsikotik ilaçlar şizofreni belirtilerinin tamamında etkin değildir. Akut psikotik belirtileri düzeltmekte, ancak negatif belirtileri ya etkilememekte ya da çok az etkilemektedirler. Klasik antipsikotiklerin yan etkilerini tolere edememe küçümsenemeyecek orandadır.

Bu açıdan bakıldığında tedaviye dirençli olguların tanımlanması ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tanımlamalar da hekimler arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak kabul edilen

dirençli tanımı uygun süre ve uygun dozda kullanılan en az iki ilaca yanıtızsızlık şeklindedir. Şizofrenide refrakter olguların oranı %20-25 olarak verilmektedir. Klasik ilaçların yan etkilerini tolere edememe ise %5-25 arasındadır. Dirençli olguların hastanede kalma süreleri uzundur. Ayrıca tüm harcamalar ve üretim kaybı düşünüldüğünde dirençli olguların topluma maliyetleri daha yüksektir. Şizofreninin topluma maliyetini etkileyen etkenler şu şekilde sıralanabilir:

- Eş zamanlı tıbbi hastalık,
- Erken başlaması,
- Süregen seyir, ayaktan tedavi süresi,
- Tedaviyi reddetme,
- Sık hastaneye yatma,
- Çevresel desteğe gerek duyulması,
- Tedaviye uyum sorunları.

Tedaviye uyumu etkileyen nedenleri de şöyle sıralayabiliriz:

- Karmaşık tedavi şeması,
- Yan etkiler,
- Olumlu etkilerin geç ortaya çıkışı,
- İlaç kesmenin geç çıkan olumsuz etkileri,
- Çeşitli psikopatolojik durumların hastalığa eşlik etmesi,
- Organik mental durumlar,
- Zeka sorunları,
- Görme ve işitme azlığı,
- Sanrılar,
- Çaresizlik ve umutsuzluk duyguları,
- Ambivalans,
- Eksik bilgi verme,
- Birçok hekime aynı anda gitme,
- Hastanın izlenmesi,
- Hasta-hekim ilişkisi ile ilgili sorunlar,
- Psikoz sonrası depresyon.

DİRENÇ KAVRAMI

Tedaviye dirençli olgularda dirence karar vermeden önce aşağıdaki olasılıklar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir:

- Yanlış tedavi,
- Komorbidite,
- Klinik özellikler,
- Pozitif belirtiler,
- Negatif belirtiler,
- İşlevsellik kaybı,
- Ajitasyon, insomnia,
- Tedaviyi tolere edememe (değişik yan etkiler),
- İlgörü eksikliği.

Direnç tanımında görüş birliği bulunmamakla birlikte aşağıdaki ölçütler genel kabul görmektedir:

- En az 3 dönem 2 farklı kimyasal gruptan 1000 mg/gün klorpromazin veya eşdeğeri bir ilacı 6 haftalık süre kullanmaya karşın yeterli yanıt alınmaması,
- İlaç karşın 5 yılda işlevselliğin bozuk oluşu,
- BPRS ve CGI'ye göre ağır patoloji gösterme,
- 60 mg veya daha çok haloperidole yanıt vermeme ölçütlerini taşırlar,
- Klasik ilaçların yan etkilerini tolere edememe gibi ölçütlere göre değerlendirilmektedir. Bu ölçütler tedaviye dirençli olgular için oldukça homojen bir tanımlama sağlarlar.

Gerçekte tedaviye dirençli olguları ayrı bir grup olarak ele almak yerine dirençlilik ve tedaviye yanıtı bir süreklilik olarak ele almak daha doğrudur. Gerçekte olgular yanıt verenler veya vermeyenler diye kesin biçimde ayrılmazlar. Antipsikotiklere hemen tüm olgular sınırlı ölçüde de olsa yanıt verirler. Bu durum ilaç kesilince daha belirginleşir. Antipsikotik ilaçla kötü olan veya yanıt vermeyen bir olgu ilaç kesildiğinde daha kötü olabilir. Bu yaklaşıma uygun olarak tedaviye direnç Brenner ve arkadaşları tarafından aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir. Bu model aşağıda verilmiştir:

Klinik remisyon: Antipsikotik tedavinin ardından hızlı ve önemli ölçüde düzelmenin olması. CGI normal. BPRS'de psikotik belirti ≤ 2 .

Kısmi remisyon: Şizofrenik belirtilerde hızlı düzelme, hafif kalıntı psikotik belirtiler. CGI=2, BPRS \geq 3, sınırda ruhsal hasta.

Hafif direnç: Belirtilerde yavaş ve tam olmayan azalma. Kalıntı pozitif ve negatif belirtiler. Bireysel ve sosyal açıdan iki veya daha fazla alanda sorunlar. Bazen denetim gerektirir. CGI puanı =3, hafif ruhsal hasta. BPRS'de psikotik belirti puanı \geq 4.

Orta düzeyde direnç: Belirtilerde bir miktar azalma, açık ve kalıcı belirtiler vardır. Bireysel ve sosyal uyum dört veya daha fazla alanda etkilenir. Sık olarak denetim gerektirir. CGI puanı=4, orta derecede hasta, BPRS 2 psikotik başlıkta 4 puan, 18 başlıklı listede en az 45 puan, 24 başlıklıda 60 puan.

Ağır direnç: Belirtilerde bir miktar azalma, kalıcı belirtiler, bireysel ve sosyal uyumda 6 veya daha fazla alanda bozulma. CGI=5, belirgin hasta, 1 BPRS psikotik başlık puanı 5, veya 3 maddede 4'er puan. 18 başlıklı listede en az 50, 24 başlıklı listede 67 puan.

Refrakter: Belirtilerde hafif azalma veya açık bir düzelme olmaması. Belirtiler bireysel ve sosyal alanların tamamını bozar. CGI=6, ağır hasta. Bir BPRS psikotik başlık puanı 6 veya 2 başlıkta 5 veya üzeri. BPRS puanı ağır direnç gibidir.

Ağır refrakter: Belirtilerde azalma olmaz. Yoğun pozitif ve negatif belirtiler vardır. Olgu, çevreyi rahatsız edici ve tehlikelidir. Bireysel ve sosyal uyum tüm alanlarda bozuktur. CGI=7, çok ağır hasta. En az bir psikotik başlıkta BPRS puanı=7, Toplam BPRS puanı ağır direnç kadardır.

Şizofreni olgularının %25-50 kadarı taburculuktan sonra 6-12 ay içinde ilaçlarını bırakmaktadırlar. Bu da hastalığın yinelemesinin önemli bir nedenidir.

Negatif belirtiler

Negatif belirtilerin ön planda olduğu olgular klasik antipsikotik tedaviye daha az yanıt vermektedir. Bu belirtiler bazen kullanılan ilaca bağlı yan etkiler de olabilmektedir. Klinik tabloda negatif belirtiler ön planda ise öncelikle kullanılan antipsikotiklere ait yan etkiler tedavi edilmelidir. Antipsikotik dozunun azaltılması bazen bu belirtileri etkin biçimde kontrol edebilmektedir.

Şizofrenide depresyon belirtileri sık olarak izlenir. Bu belirtilerin gerek fenomenolojisi gerekse patofizyolojisi yeterince açık değildir. Bu belirtilerin tedavisinde trisiklik antidepresanlar ve özgül serotonin geri alım engelleyicileri kullanılmakla birlikte konunun yeterince araştırıldığı ve yeterince bilindiği söylenemez. Özgül serotonin geri alım engelleyicileri ve antipsikotik kombinasyonunda motor yan etkiler artabilir. Bunun nedeni bu kombinasyona bağlı olarak antipsikotik kan düzeyinin artması ve serotonerjik etkiye bağlı dopaminerjik tonus azalmasıdır. Buna ek olarak farmakodinamik etkileşimler dopaminerjik iletimi azaltabilir. Bunun da katkısı olabilir.

Bazı şizofrenik olgularda dopaminerjik, noradrenerjik ilaçlar ve uyarıcılar prefrontal kan akımı değişikliklerini düzeltebilmektedir. Buna koşut olarak bilişsel bozukluklar ve negatif belirtiler de düzelebilmektedir. Ancak bu tedavilerde dopaminerjik ve noradrenerjik iletimin artması psikotik belirtileri arttırabilmektedir. Bu tür tedavilerde olgular yakından izlenmelidir.

TEDAVİYE YANIT VERMEYEN OLGULARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Lityum

Lityum temelde bipolar bozukluğun tedavi ve korunmasında kullanılan bir ilaçtır. Şizofrenik olgularda duygulanım bozukluğu belirtilerinden bağımsız olarak bazı olgular tedaviye lityum eklenmesinden veya tek başına lityum kullanımından yararlanmaktadır.

Tek başına lityum antipsikotiklerden daha az etkindir. Bazı şizofrenikler ve şizoaffektif olgular için uygun bir seçenek olabilir. Lityum özellikle kooperasyon, sosyal ilişkiler, kendine bakım, huzursuzluk ve eksitasyon üzerinde etkin olmaktadır. Tek başına saldırgan davranışın önlenmesinde de etkinliği bilinmektedir. Bu alandaki etkilerinin neye bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Serotonerjik ve dopaminerjik sistem üzerindeki etkileri bundan sorumlu olabilir.

Uzun süreli lityum kullanımı tuberoinfundibular yolda dopamin düzeyini ve dönüşümünü arttırır. Striatum, pons, medulla ve orta beyin alanlarında ise değişim olmaz. Dopamin reseptör aşırı duyarlılığını azaltır. Bu etki maninin katekolamin reseptörlerinde aşırı duyarlılık olduğu görüşü ile

uyumludur. Lityum bu özelliği nedeni ile geç diskinizi tedavisinde de önerilmiştir.

Bazı beyin bölgelerinde (örneğin hipokampus) serotonin salınımını arttırabilir. Bunu büyük olasılıkla triptofan geri emilimini ve postsinaptik serotonin reseptörlerinde etkinliği arttırarak yapar. Bu etkileri ile bir serotonin agonisti olarak işlev görür. Bu etkileri hasta ve kontrollerde farklılık göstermektedir. Uzun süreli lityum kullanımı ile serotonin dönüşümü artar. Merkezi sinir sistemi triptofan düzeyi ve primer metaboliti olan 5-HİAA konsantrasyonu artar. Uzun süreli kullanımında presinaptik reseptörlerin duyarlılığı azalır. Buna bağlı olarak da olumsuz geri bildirim düzeneğinin işlevi azalır. Hipokampal 5-HT_{1A} reseptörlerinin lityum tedavisi ile sayı ve duyarlılıkları azalır. 5-HT₂ reseptörleri ise etkilenmemektedir. Serotonerjik reseptörlerde down regülasyon yapar. Bu gözlemlerden yola çıkarak serotonin agonistlerinin antimanik etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Şizofrenide lityuma yanıt alınabilmesinde affektif belirtilerin bulunması zorunlu değildir. Ayrıca yanıt alınması tanının affektif bozukluk olarak değiştirilmesini gerektirmez. Affektif belirtilerin olması lityum eklenmesine yanıt olasılığını artırır. Lityum, yalnızca süregen belirtilerin düzelmesine neden olmamakta, aynı zamanda şizoaffektif hastalarda yinleme olasılığını da azaltmaktadır. Nöroleptik tedavisine lityum eklenmesinin nöroleptik malign sendrom (NMS) olasılığını arttırdığı ileri sürülmektedir. Ancak antipsikotik ilaçlarla kombinasyonda epilepsi eşliğindeki düşmeye bağlı nöbetler olasıdır. Organik beyin sendromu olanlarda dikkatli olunmalıdır.

Karbamazepin

Özellikle dürtüsel davranma eğilimi olan olgularda ve duygulanımda oynaklık gösteren olgularda etkin olabilmektedir. Özellikle manik tip belirtiler, eksitasyon ve kuşkuculuk üzerinde daha etkin olmaktadır. Yanıt alınabilmesi için EEG bozukluğu bulunması zorunlu değildir. Literatürde görüş birliği olmamakla birlikte karbamazepinin antipsikotik tedaviye eklenmesi saldırganlık, hareketlilik, davranışlardaki kontrolsüzlük gibi belirtilerin denetimini kolaylaştırmaktadır (Simhandl ve Meszaros 1992).

Karbamazepin antipsikotik kan düzeylerini düşürebilir. Haloperidol de bu düşüş %6-61 oranında bulunmaktadır. Düşme tedavinin 2-3. haftalarında meydana gelmektedir. Olgularda buna bağlı bir bozulma olmamaktadır (Jann ve ark. 1985).

Martin Munoz ve arkadaşları (1989) araştırmalarında araştırma tanı ölçütlerine göre paranoid şizofreni tanısı konan 20 olguyu iki gruba ayırmışlar, gruplardan birini haloperidol 30 mg/gün ve karbamazepin (kan düzeyi 8-12 mg/l) ile diğerini ise aynı dozda tek haloperidol ile tedavi etmişlerdir. Klinik ve psikopatolojik değişiklikler BPRS ile değerlendirilmiştir. Her iki grupta da terapötik etkiler benzer düzeyde bulunmakla birlikte kombine ilaç alan grupta haloperidol ile ilgili nörolojik ikincil etkiler önemli ölçüde daha az bulunmuştur.

Antiepileptik ilaçların genel olarak antipsikotik ilaçlara bağlı aşırı duyarlılığı önleyeceği ileri sürülmektedir. Bu etkinin limbik sistemdeki farmakolojik kindling etkisinin ortadan kaldırılması ile olduğu ileri sürülmektedir (Sultan ve ark. 1990). Tedavide bu etkiden yararlanılabilir.

Dirençli olgularda karbamazepin birçok ilaçla karşılaştırılmıştır. Llorca ve arkadaşları bir çalışmalarında (1993) nöroleptiklere dirençli olduğu kabul edilen 24 süregen şizofrenik olgu haloperidol tedavisine karbamazepin, bromokriptin ve siproheptadin ekleyerek tedavi etmişlerdir. 5 hafta süre ile olgular BPRS, negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) ve pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği ile (SAPS) ile değerlendirilmişlerdir. Hareket bozuklukları ise AIMS ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında terapötik etki açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Yazarlar bulgularını olguların dirençli olgular olması ile açıklamaktadırlar.

Karbamazepinin 9-30 yıllık kronik rezidüel şizofrenik olgularda negatif belirtiler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Karbamazepin olgulara çift kör yöntemle uygulanmış, tedavi sonuçları SANS ile değerlendirilmiştir. Olgular aynı anda BPRS ile de değerlendirilmiştir. Negatif belirtiler üzerinde olumlu bir etki bulunmamıştır (Nachshoni ve ark. 1994).

Valproat

Valproat kullanımı özellikle dürtüsel davranma eğilimi olan olgularda ve duygulanımda oynaklık gösteren olgularda etkin olabilmektedir. Şizofrenide karbamazepinden sonra üzerinde durulan ikinci antikonvülzandır. Özellikle eksitasyon gösteren olgularda ve şizoaffektif olgularda daha etkin olması beklenir.

Benzodiazepinler

Antipsikotik tedavide olan olgulara benzodiazepin eklenmesi antipsikotik gereksinimini azaltmaktadır. Bazı olgular bunaltı belirtisi olup olmasından bağımsız olarak benzodiazepinlerden tek başına yararlanabilmektedir. Bazı olgularda ise benzodiazepinler davranışsal disinhibisyona neden olmaktadır. Dikkatli olunmalıdır.

Bazı çift kör çalışmalarda benzodiazepinlerin akut atakları ve ajitasyonları kontrol ettiğine ait veriler vardır. Ancak değerlendirme yöntemlerinin standart olmaması ve araştırma sürelerinin kısalığı sonuçları yeterli bir biçimde değerlendirip yorumlamamızı engellemektedir. Klasik ilaçlara yanıt vermeyen ağır anksiyete ve psikoz belirtisi gösteren bazı olgular benzodiazepinlerden yararlanabilir. Ancak benzodiazepinlerle elde edilen olumlu yanıt anksiyete ve ajitasyonun azalmasından farklı bir durumdur. Yani bu grup ilaçlarla alınan yanıt anksiyete ve ajitasyonun kontrolü ile açıklanamaz. Şizofrenide benzodiazepinlerin farklı birtakım etkilerinin olup olmadığı yani bazı benzodiazepinlerin diğerlerinden daha etkili olup olmadığı, yeterince açık olmamakla birlikte diazepam ve klordiazepoksid bazı çalışmalarda alprazolamdan üstün bulunmuştur. Alprazolam yoksunluğunda daha önceden olmayan psikotik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Benzodiazepin dozları konusunda ortak bir görüş yoktur.

Benzodiazepinler dirençli olgularda uygun bir seçenek olabilmekle birlikte klinisyenler kötü kullanım, yoksunluk belirtileri ve konvülsiyonlar, sosyal iletişim bozukluğu, saldırganlık, sedasyon ve ataksi konusunda dikkatli olmalıdırlar.

Benzodiazepinler şizofreninin prodromal belirtileri üzerinde de olumlu etki yapmaktadır. Antipsikotik ilaç almak istemeyen olgularda bu özelliği ile bir seçenek olabilir. Benzodiazepinler GABA sisteminde geri bildirim düzeneği ile

dopaminerjik iletimi azaltır. Bu düzeneğe anti-psikotik etki yapıyor olması güçlü bir olasılıktır.

Atipik antipsikotik ilaçlar

Atipik antipsikotikler aşağıda belirtilen özellikleri gösterirler:

- Standart antipsikotik ilaçlar kadar etkilidirler.
- Hayvan deneylerinde apomorfine gibi dopamin agonistlerince oluşturulan stereotipiye bloke ederler.
- Katalepsi oluşturmazlar.
- D₂ reseptörlerinde sayı ve duyarlılık artışına neden olmazlar.
- Süregen tedavide dopamin dönüşümünde artma ve dopamin A9 nöronlarındaki depolarizasyon bloku etkisine karşı tolerans gelişmez.
- Ekstrapiramidal belirti yapmaz veya bu tür yan etkileri çok azdır.
- Geç diskinezi yapmazlar veya bu etki minimal düzeydedir.
- Prolaktin salgısını arttırmazlar.
- Mezolimbik seçicilik gösterirler.

Güçlü 5-HT_{2a} blokörü, zayıf D₂ blokörü olan ilaçlar bu özellikleri taşımaktadırlar. Örneğin klozapin ve risperidon bu özellikleri taşırlar. Bu ilaçların etkilerinin bu iki reseptörle sınırlı olmayacağı da düşünülmektedir (Yüksel 1998). Aşağıda bu ilaçlar özetlenmiştir.

Klozapin

Klozapin atipik antipsikotiklerin prototipidir. Klasik ilaçlara refrakter olan, onları tolere edemeyen veya negatif belirtilerin ön planda olduğu olgularda etkindir. Bu olgularda diğer ilaçlara göre belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Klozapinin bu üstünlüğü diğer ilaçlara benzemeyen farmakolojik profili ile açıklanmaktadır. Aşağıdaki tabloda bazı antipsikotik ilaçların değişik reseptör afiniteleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Pahalı bir tedavi olmakla birlikte hastaneye yatış sıklığını, sosyal işlevleri, yaşam kalitesini ve iş performansını olumlu yönde etkiler (Ganguli ve Brar 1998). Karşılaştırmalı çalışmalarda klozapin risperidon ile karşılaştırıldığında pozitif belirtiler ve parkinsonizm açısından risperidondan üstün bulunmuş; negatif belirtiler,

Tablo 1. Yeni antipsikotik ilaçların reseptör afiniteleri (nM olarak Ki değeri)

	D ₁	D ₂	5-HT _{2A}	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁	5-HT ₂ /D ₂
Klozapin	268	78	11	48	37	23	228	7.9
Risperidon	851	3.1	0.16	2	7.54	5	B	5
Olanzapin	31	11	5	19	228	7	1.9	2.2
Ketiapin	1243	329	148	90	270	30	E	2.2
Sertindole	28	4.1	0.39	3.4	350	600	2500	B
Ziprasidone	32	48	2.1	11	>1000	528	B	11.4

depresif belirtiler ve BPRS puanları açısından gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Prolaktini klozapin daha az etkilemektedir.

Klozapin 350-420 mg/ml kan düzeyi üzerinde etkin olmaktadır.

Risperidon

5-HT₂ ve D₂ reseptörlerini özgül olarak bloke eder. Merkezi adrenerjik blok yapıcı etkisi vardır. 5-HT₂ afinitesi klozapine eşit düzeydedir. D₂ afinitesi ise haloperidol kadardır. Bazı karşılaştırmalı çalışmalarda klozapin kadar etkin bulunmaktadır. Etkisinin de klozapinden daha çabuk başladığı ileri sürülmektedir. Klozapine göre daha iyi tolere edilmektedir. Klozapin başlanmadan önce denemesi önerilir. Risperidona yanıtta daha önce ilaca tolerans sorunu göstermiş olmak ve madde kullanım bozukluğunun aynı anda olması risperidona yanıtta belirleyici olmaktadır. Bunların olmaması olumlu yanıt belirleyicisidir. Risperidon hastanede kalma süresini önemli ölçüde azaltmaktadır (Finley ve ark. 1998). Kullanım alanları da dirençli şizofreniklerle sınırlı değildir (Ganguli ve Brar 1998, Breier ve ark. 1999).

Olanzapin

Yüksek mezolimbik seçicilik gösteren ve farmakolojik profili de klozapine çok benzeyen antipsikotik bir ilaçtır. Hayvan deneylerinde düşük dozlarda şartlı kaçınma yanıtını önlemektedir. Prolaktin düzeyini hafif olarak etkiler. Ekstrapiramidal belirti olasılığı azdır. α₂ reseptörlerini klozapin ve risperidona göre daha az etkiler. 5-HT₂, D₁, D₂, D₄, muskarinik reseptörlerine afinitesi daha yüksektir. Kan basıncını ve EKG'yi de etkilememektedir.

Etkinliği karşılaştırmalı çalışmalarda klozapin ve

haloperidole benzer düzeyde bulunmaktadır. Klozapin başlanmadan önce denemesi önerilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda klinik etkinlik haloperidole benzer olmakla birlikte yan etkiler açısından olanzapin belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Olgulardaki negatif belirti puanı ile ekstrapiramidal belirtiler arasında haloperidol grubunda pozitif ilişki bulunmuştur. Regresyon analizi de bu ilişkiyi doğrulamaktadır (Allan ve ark. 1998, Ganguli ve Brar 1998). Klozapin indikasyonlarında bu indikasyon konmadan önce olanzapin ve risperidon kullanmış olmak terapötik yanıtı etkilememektedir (Ganguli ve Brar 1998).

Refrakter şizofrenikler bazen yüksek doz (50 mg/gün) olanzapine yanıt verebilmektedirler (Reich 1999).

Atipik ilaçların ikinci bir antipsikotikle kombine olarak kullanılması

Atipik ilaçların kendi aralarında ve klasik antipsikotiklerle kombinasyonu konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Zorunluluk olduğunda denenebilir.

Elektroşok tedavisi

EKT, katatoni, belirgin affektif belirtiler, kısa süreli ataklarda önemini korumaktadır. Süregen psikotik belirtiler üzerinde etkisi ise daha az belirgindir. Tek başına psikoterapiden daha iyidir, düşük doz nöroleptikten ise daha kötüdür. Nöroleptikle kombinasyonu tedaviye yanıt olasılığını arttırmaktadır. Nöroleptiğe dirençli olguların bir bölümü EKT'den yararlanıyor gibi görünmektedir. Bazı olgularda 20 seansa çıkılması gerekli olmakla birlikte ortalama seans sayısı 13.6'dır. Baskın olmayan hemisfere tek yanlı uygulama önerilmektedir. Bu yöntemin klasik yöntemle göre üstünlüğü bilişsel yan etkilerinin daha az oluşudur.

Sertindol

Sertindol geç diskinezi olasılığı az olan, hayvan deneylerinde katalepsiye çok az neden olan yeni antipsikotiklerden bir ilaçtır. Ekstrapiramidal belirtilere de daha az neden olmaktadır. D_2 , 5-HT₂ ve α_1 adrenerjik reseptörleri bloke eder. Dopamin üzerindeki etkisi seçicidir. Limbik sistemdeki dopamin reseptörlerini bloke eder. Nigrostriatal yol bu blokajdan etkilenmez. Bunaltı giderici etkisi vardır. Sedasyona neden olmaz. Bilişsel bozukluğa neden olmaz. İlaç tolere etmede önemli bir sorun izlenmemektedir.

EKG'de QT aralığında uzamaya neden olur. Bu nedenle tedavi öncesi ve tedavi sırasında EKG kontrolü gereklidir. EKG izlemi tedavinin 1-2., 4-6. haftasında, 6. ayda ve daha sonra da yıllık olarak yapılmalıdır. EKG üzerindeki etkileri nedeni ile QT mesafesini uzatan terfenadin, astemizol, tiyoridazin, kinidin, prokainamid, bretilyum, sotalol, trisiklik antidepresan ilaçlar ve tetrasiklik antidepresanlar ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Bunlara ek olarak ciddi kalp sorunu olanlarda, hipokalemisi olanlarda, karaciğer yetmezliğinde ve gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde etkili bulunmaktadır. Nöroleptiğe yanıt veren, kullandıkları ilaçlarla stabil olan 282 olguda ilaçları 5 hafta içinde kesilerek rastgele örneklem yolu ile olgular iki gruba ayrılmış ve 24 mg/gün sertindol ve 10 mg/gün haloperidol tedavisine alınmıştır. Sertindol tedaviye uyum yönünden haloperidolden belirgin olarak üstün bulunmuştur (Daniel ve ark. 1998). Bu üstünlük hem pozitif hem de negatif belirtiler için geçerlidir. Tedaviye uyumda ekstrapiramidal belirti olasılığının daha az olmasının rolü vardır. Sedasyon olasılığı da daha azdır. Prolaktin düzeyini de önemli ölçüde etkilemez. Bazı olgularda karaciğer işlev testlerinde yükselme olabilmektedir.

Etkin doz aralığı 12-20 mg/gün'dür. Doz 4-5 günde bir 4 mg artırılarak istenen doza çıkarılır. Yaşlılarda postural hipotansiyon nedeni ile doz daha yavaş artırılmalıdır.

Sülpirid

Seçici dopamin antagonistidir. Antidepresan etkisi

olduğu kabul edilmektedir. D_2 için göreceli seçiciliği nedeni ile diğer nöroleptiklerden büyük ölçüde ayrılmaz. Ekstrapiramidal yan etkileri ve sedasyon önemli yan etkileridir. NMS bildirilmiştir. Bazı kişilerde kolestatik sarılığa neden olabilir. Ekstrapiramidal sendrom olasılığı bazı araştırmalarda %30 kadar verilmektedir.

Ketiapin

Ekstrapiramidal etkileri klorpromazine benzer bulunmaktadır. Haloperidolden belirgin olarak daha azdır. Hafif olarak prolaktin düzeyini yükseltir. Kilo alımı haloperidol ve klorpromazinden daha yüksektir. D_1 ve D_2 afinitesi klozapinden daha yüksektir. 5-HT_{1A} ve 5-HT₂, muskarinik reseptör afiniteleri de klozapinden yüksektir. Karaciğer enzimlerini yükseltebilmektedir.

L-dopa

L-dopanın genelde psikotik belirtileri, ajitasyon ve hostiliteyi arttırdığı bilinmekle birlikte bazı kontrollü çalışmalarda yararlı olabildiği görülmektedir. Negatif belirtilerin ön planda olduğu olgularda diğerlerine göre daha fazla etkin olması beklenir. Yararlanma oranı bazı çalışmalarda %10-33 arasında verilmektedir. Hastalık süresi ile yanıt arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda hastalık süresinin 5 yıldan az oluşunun yanıt olasılığını arttırdığı ileri sürülmüştür. Günlük ortalama dozu 300 mg - 2 g arasında değişmektedir.

β blokerler

Bu grup ilaçlar arasında en çok araştırılanı propranololdür. Özellikle organik kökenli davranışsal sorunlarda etkin olduğu ileri sürülmektedir. Akatizide belirgin olarak etkindir. Antipsikotik ilaçlara eklenmesi ile oluşan olumlu etkinin akatizinin ve diğer yan etkilerin azalmasına bağlı olması güçlü bir olasılıktır. İlaç yan etkilerinin psikozun alevlenmesi veya kötüleşmesi ile karıştırılabileceği düşünüldüğünde bu görüş önem kazanmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri

Üzerinde en çok araştırma yapılan kalsiyum kanal blokeri verapamildir. Bazı olgularda etkin olabilmekle birlikte konunun yeterince araştırıldığı söylenemez. Diğer yöntemlere yanıt vermeyen olgularda denenebilir.

Klonidin

Bu bir α_2 seçici agonistidir. Bu ilaç presinaptik uyarı ile noradrenerjik iletimi azaltır. Buna dayanarak antipsikotik etki yapması beklenir. Dirençli olgularda yeterli bilgi birikimi olmamakla birlikte denenebilir.

Antidepresanlar

Şizofrenik olgularda antipsikotik tedaviye antidepresan ilaç eklenmesi depresif ve negatif belirtileri düzeltmektedir. Dirençli olgularda denemesi önerilir.

Diğer ilaçlar

Antidepresanlar, apomorfin, baklofen, glisin, β endorfinler, bromokriptin, kolesistokinin, klonidin, idazoksan (α_2 adrenerjik antagonist), nalokson, naltrekson, TRH, valproik asit, vazopressin diğer seçeneklerdir.

N-metil D aspartat (NMDA) reseptörleri ile

gerçekleşen glutamaterjik nöral iletimin şizofrenideki negatif belirtilerin oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir. Glisin NMDA reseptör kompleksinde NMDA agonisti etki yapmaktadır. Glisinin bu düzenekle NMDA etkisini artırması şizofrenideki negatif belirtiler üzerinde olumlu etki yapması beklenir. Gerçekte antipsikotik tedaviye 0.8 gr/kg/gün dozunda glisin eklenmesi negatif belirtileri önemli ölçüde azaltmaktadır. Negatif belirtilerdeki düzelme depresif belirtilerin ve ekstrapiramidal sistem belirtilerinin düzelmesi ile ilişkili bulunmamaktadır. Bu gözlemler şizofrenideki hipoglutamaterjik görüşü desteklemektedir (Heresco-Levy ve ark. 1999).

Klasik antipsikotik tedaviye D-sikloserin (50 mg/gün) eklenmesi negatif belirtileri üzerinde olumlu etki yapmaktadır. D-sikloserin antitüberküloz bir ilaç olup NMDA reseptör kompleksinde modülatör bölgeye bağlanarak parsiyel glisin agonisti etki yapar (Goff ve ark. 1999).

KAYNAKLAR

- Allan ER, Sison CE, Alpert M ve ark. (1998) The relationship between negative symptoms of schizophrenia and extrapyramidal side effects with haloperidol and olanzapine. *Psychopharmacol Bull*, 34(1):71-74.
- Breier AF, Malhotra AK, Su ve T ve ark. (1999) Klozapin and risperidone in chronic schizophrenia: Effects and symptoms, Parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry*, 156: 294-298.
- Daniel DG, Whitcomb SR (1998) Treatment of refractory schizophrenic patient. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 1): 13-19.
- Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ ve ark. (1998) Psychotic Disorders. *Psychopharmacol Bull*, 34(1): 61-69.
- Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL ve ark. (1998) Risperidone: Clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. *Psychopharmacol Bull*, 34(1): 75-81.
- Ganguli R, Brar JS (1998) The effects of risperidone and olanzapine on the indications for clozapine. *Psychopharmacol Bull*, 34(1): 83-87.
- Goff DC, Tsai G, Levitt J ve ark. (1999) A placebo controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56:21-27.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M ve ark. (1999) Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 29-36.
- Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR ve ark. (1985) Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol*, 5(2):106-109.
- Llorca PM, Wolf MA, Lancon C ve ark. (1993) Comparative efficacy of bromocriptine, carbamazepine and cyproheptadine with neuroleptics in 24 refractory chronic schizophrenic patients. *Encephale*, 19(5):565-571.
- Martin Munoz JC, Morinigo Dominguez AV ve ark. (1989) Carbamazepine: an effective adjuvant treatment in the schizophrenias. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 17(4):245-250.
- Nachshoni T, Levin Y, Levy A ve ark. (1994) A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35(1):22-26.
- Reich J (1999) Use of high-dose olanzapine in refractory psychosis. *Am J Psychiatry*, 156: 661.
- Simhandl C, Meszaros K (1992) The use of carbamazepine in the treatment of schizophrenic and schizoaffective psychoses: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 17(1):1-14.
- Sultan S, Chouinard G, Beaudry P (1990) Antiepileptic drugs in the treatment of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 14(3):431-438.
- Yüksel N (1998) Antipsikotik İlaçlar. Psikofarmakoloji, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.