

Şizofrenide Farmakolojik Tedavi

Uz. Dr. Serhat İPEKÇİ*, Prof. Dr. Sunar BİRSÖZ*

Özet

Şizofreni dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, toplumsal ve ekonomik yönden bedeli en ağır ruhsal hastalıktır. Yazılı tanımları M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzansa da etkin tedavisi ancak elli yıllık bir geçmişe sahiptir. Bu yazıda şizofreninin farmakolojik tedavisinde temel olan antipsikotikler ve etki mekanizmaları gözden geçirilecek, şizofreninin ilaçla tedavisinde temel ilkeler özetlenecek, tedaviye direnç durumunda izlenebilecek yöntemlere değinilecektir.

PSİKİYATRİ DÜNYASI 1999;3:91-95

1950'li yılların başlarında ilk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin sentezi psikiyatri alanında devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur. Klorpromazinin 1952 yılında Delay ve Deniker tarafından şizofreni tedavisinde kullanılması daha önce onbinlerce hastayı tedavi etmekten çok barındırma amacı içeren ve daha da acısı toplumdan izole eden depo hastanelerin kapılarının açılmasını sağlamış ve hastaların toplum içinde üretkenliklerini sürdürerek tedavi görebilmelerinin yolunu açmıştır.

Klorpromazini izleyen dönemde pek çok antipsikotik sentezlenmiş, ancak tedavide temel hedef doğal olarak değişmemiştir. Daha etkin, erken ve geç dönem yan etkilerden mümkün olduğunca arındırılmış, şizofreni gibi çok geniş yelpazede belirtiler sergileyen bir hastalık karşısında etki spektrumu

geniş bileşiklerin gerekliliği yıllar içinde ideal anti-psiçotiğe ulaşma çabasının hareket noktası olmuştur.

Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizması

Şizofreniyi tek bir hastalıktan çok, çeşitli belirtilerin farklı şiddet ve birlikteliklerle kendini gösterdiği, başlangıç, seyir ve prognoz yönünden çok değişik görüntüler sergileyen bir klinik sendrom olarak ele alan yaklaşım gittikçe artan kabul görmektedir. Bu yaklaşım doğal olarak şizofreniyi tek bir etiyolojik faktör ile açıklama çabasının da yetersiz kalacağını savunmaktadır.

Şizofreninin biyolojik temelleri henüz çözülmüş değildir. Ancak sanrı, varsanı, dezorganize davranış ve konuşma, ajitasyon gibi pozitif psikotik belirtilerin beyinde özellikle mezolimbik dopaminerjik yolaktaki dopamin nöronlarının aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Buna karşın duygulanım-

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANTALYA

da sığlaşma, istenç ve ilgi yitimi, düşünce içeriğinde fakirleşme, sosyal içe-çekilme, dikkat yetersizliği gibi negatif şizofreni belirtilerinin ise dorsolateral prefrontal korteks gibi beyin bölgeleri ve glutamat ve serotonin gibi farklı nörotransmitter sistemleri ile ilgili olabileceği yönünde bilgiler artmaktadır.

Dopamin miktarında artışa neden olan hastalık ya da ilaçların pozitif psikotik belirtileri ortaya çıkardığı uzun süredir bilinmektedir. Örneğin amfetamin ve kokain gibi uyarıcı bileşikler dopamin salınımına yol açar ve yineleyen, uzun süreli, şizofreniden ayırılması olanaksız paranoid psikotik tabloların oluşumuna neden olabilirler. Öte yandan pozitif psikotik belirtileri tedavi ettiği bilinen tüm antipsikotik ilaçlar başta D₂ olmak üzere dopamin reseptörlerini bloke ederler.

Beyinde dört farklı dopaminerjik yolak tanınmış durumdadır: Mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibular dopaminerjik yollar. Klasik antipsikotikler tüm dopaminerjik yollarda dopamin reseptör blokajı yapan bileşiklerdir. Mezolimbik sistemde dopamin reseptörlerinin blokajı pozitif psikotik belirtileri giderici etkisiyle antipsikotik tedavinin temelini oluşturur. Ancak diğer üç dopaminerjik yoldaki dopamin reseptörlerinin blokajı antipsikotik tedavinin istenmeyen yan etkilerinden sorumludur. Mezokortikal alandaki dopaminerjik blokajın şizofreninin negatif belirtilerini şiddetlendirdiği düşünülmektedir. Hatta bu etki "nöroleptiğe bağlı defisit sendrom" şeklinde tanımlanabilmektedir. Nigrostriatal dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi ise akatizi, distoni, tremor, rijidite, akinezi, bradikinezi gibi ekstrapiramidal yan etkilerden sorumludur. Son olarak tuberoinfundibular dizgedeki dopaminerjik blokaj prolaktin düzeyinde artışa yol açabilir. Bu yan etkinin şiddetli olduğu durumlarda amenore-galaktore gibi belirtiler ortaya çıkar.

Şizofrenide tedavi etkinliğini azaltan ve hastaların tedaviye uyumunu bozan bu tür yan etkilerin giderilme çalışmalarında öncülüğü klozapin yapmıştır. Klozapin klasik antipsikotiklerden farklı özellikler sergileyen yönleri ile "atipik" ya da "yeni nesil" tanımlamaları ile sunulan yeni bileşiklerin sentezine zemin hazırlamıştır. Ekstrapiramidal sendroma yol açmamaları, geç diskineziye neden olmamaları, mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde seçici etkinlik göstermeleri, prolaktin düzeyini etkilememeleri, şizofreninin negatif belirtileri üzerinde de

olumlu etki sergileyebilmeleri, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen olguların bir bölümünde yararlı olabilmeleri, dopamin antagonisti olmaları yanısıra serotonin antagonizması da sergilemeleri nedeniyle geleneksel antipsikotiklerden ayrılan bu gruptan klozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, sertindol, ziprasidon kullanımdadır.

Şizofreninin Farmakolojik Tedavisinde İlkeler

1992 yılı başlarında NIMH (ABD Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü) ve Sağlık Bakım Politikaları ve Araştırma Grupları varolan bilimsel kanıtların ışığında şizofreninin tedavi ilkelerini belirlemek amacıyla "Schizophrenia Patient Outcomes Research Team" (PORT) (Şizofreni Tedavisi Sonuçlarını Araştırma Ekibi) oluşturular. Amaç şizofreni tedavisinin ilkelerini belirlemek, tedavinin maliyeti ve niteliğine ilişkin optimal standartları saptamak olarak belirlenmişti. Aşağıda çalışma grubunun şizofrenin farmakolojik tedavisine ilişkin önerileri gerekçeleri ile birlikte özetlenmiştir.

A- Atakların tedavisi

Öneri 1. Klozapin dışındaki antipsikotikler ilk basamak şizofreni tedavisi için kullanılmalıdır.

Gerekçe: %50-80 hastada pozitif belirtiler düzelir. Plasebo ile bu oran %5-45 arasında değişmektedir.

Öneri 2. Antipsikotik ilaç dozu 300-1000 mg klorpromazine eşdeğer olup en az altı hafta devam etmeli ve minimum etkili doz uygulanmalıdır.

Gerekçe: Bu dozun altında ve üstünde etkinlik belirlenmemiştir; aşırı doz yüklemenin yan etkileri artırdığı göz önüne alınmalıdır.

Öneri 3. İlk atak şizofreni olguları klozapin dışındaki antipsikotiklerle tedavi edilmeli, ancak doz daha düşük tutulmalıdır (300-500 mg klorpromazin eşdeğeri).

Gerekçe: İlk atak şizofreni olgularında ilaçlarla tekrarlayıcı şizofrenik ataklardaki akut belirtilere göre daha iyi sonuç alınmaktadır.

Öneri 4. Yoğun doz ilaç yükleme ya da hızlı nöroleptik yükleme yapılmamalıdır.

Gerekçe: Hızlı antipsikotik yüklemenin bir avantajı gösterilememiştir. Psikotik nöbet başlangıcında yüksek doz ilaç verilebilir, ancak bu hızlı bir yükleme biçiminde olmamalıdır.

Öneri 5. Antipsikotik etki yönünden birbirlerine üstünlüğü gösterilemediğinden ilaç seçimi hastanın ilacı kabulü, daha önce kullandığı ilaçlara verdiği yanıt, oluşturduğu yan etki ve uzun süreli tedavi planına göre belirlenmelidir.

Gerekçe: Pozitif semptomlar üzerinde ilaçların birbirine üstünlüğü saptanmamıştır.

Öneri 6. Plazma antipsikotik düzeyi saptanması rutin olmamalıdır. Yalnızca; 1) Yeterli doz verildiği halde etki yoksa, 2) Akatizi ve akinezi gibi ilaç yan etkisi olabilecek belirtilerin şizofreni belirtilerinden ayırımı yapılamıyorsa, 3) Antipsikotikler diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında farmakokinetik etkinin belirlenmesi amaçlanıyorsa, 4) Hastanın ilacını kullanmadığından şüpheleniliyorsa plazma antipsikotik düzeyinin saptanması uygun olabilir.

Gerekçe: Orta derecede haloperidol plazma düzeyinin düşük ve yüksek plazma düzeyinden daha iyi sonuç verdiği belirlenmiştir.

Öneri 7. Koruyucu anti-parkinson ilaç kullanımı kararı olguya göre verilmelidir. Eski ekstrapiramidal sendrom öyküsü, ekstrapiramidal sendrom ve aşırı antikolinerjik etki gibi risk faktörleri, hasta ve hekim tercihleri antiparkinson ilaç kullanımını belirler.

Gerekçe: Uzmanlar koruyucu olarak rutin anti-parkinson ilaç kullanımını kabullenmemektedirler. Profilaksi oluşabilecek ekstrapiramidal sendroma bağlı ilaç kullanmama söz konusu olduğunda önerilebilir. Antikolinerjik ilaçların özellikle yaşlılarda kullanımından kaçınılmalıdır.

B- Sürdürüm tedavileri

Öneri 8. Akut semptomlarında düzelme olan hastalar en az bir yıl tedaviyi sürdürmelidirler.

Gerekçe: Bir yıllık sürdürüm tedavisi süresince nüks oranı %20-25 iken, plasebo alanlarda bu oran %55 civarındadır.

Öneri 9. Sürdürüm dozu 300-600 mg klorpromazine eşdeğer oral ya da depo antipsikotik olarak belirlenmelidir. Başlangıç tedavi dozu bunun üstündeyse her altı haftada bir %10 doz azaltımı yapılır ve minimum etkili doza inilir.

Gerekçe: 300 mg klorpromazine eşdeğer doz altında nüks riski artar. 600 mg'ın üstündeki dozun da olumlu etkisi gösterilememiştir.

Öneri 10. Sadece bir kez pozitif semptomlarla giden ve tedaviyle düzelen hastalarda bir yılın sonunda ilaç

kesilmelidir. Daha önce psikotik atakları olan ve ilaçlarla iyi kontrol edilen hastalarda ise ağır yan etkiler olmadıkça sürdürüm tedavisine devam edilmelidir.

Gerekçe: Bir yıldan daha uzun süreli idame antipsikotik tedavi konusunda araştırmalar yetersizdir.

Öneri 11. Sürekli ilaç kullanımı yerine kesintili ilaç kullanımı tercih edilmemelidir.

Gerekçe: Sınırlı sayıdaki araştırma sonucu kesintili ilaç kullanımının düzenli ilaç kullanmaya göre nüks riskini arttırdığını göstermiştir.

Öneri 12. Depo antipsikotikler oral tedaviye uyum sağlayamayan ya da depo ilacı tercih eden hastalarda uygulanmalıdır. Özellikle sürdürüm tedavilerinde bir seçenek olabilirler.

Gerekçe: Depo ilaçların oral tedaviyle karşılaştırıldığında nüks riskini azaltıp azaltmadığı konusu tartışmalıdır. Tedaviye uyumsuzluk durumlarında oral preparatlara üstünlükleri vardır.

C- Yeni antipsikotikler

Öneri 13. İki farklı grup antipsikotik ilaçtan yanıt alamayan şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarda klozapin denenmelidir. İlaça yanıt-sızlık, iki farklı gruptan ilacın 1000 mg klorpromazine eşdeğer dozlarda en az altışar hafta kullanılmalarına karşın etkinlik sağlanamamasıdır. Klozapin en az üç ay süreyle 300-800 mg/gün dozunda uygulanmalıdır. Etkili olduğunda sürdürüm tedavisinde de kullanılmalıdır.

Gerekçe: Kontrollü çalışmalar klasik antipsikotiklerden yararlanmayan hastaların en az %30'unun yeni antipsikotiklerden yararlandığını göstermiştir. Ancak %1'lik agranülositoz riski ve onsekiz hafta süreyle haftalık, izleyen dönemde aylık beyaz küre sayımı gerekliliği nedeniyle ilk tercih edilen ilaç değildir.

Öneri 14. Klozapin sürekli olarak yıkıma uğrayan, klasik antipsikotiklere rağmen kontrol edilemeyen davranışları olan, iki farklı gruptan antipsikotik ilaçla düzelme sağlanamayan şizofreni veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalara önerilmelidir.

Gerekçe: Çalışmalarda tedaviye dirençli ve hostile hastalarda klozapinin saldırganlığı belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

Öneri 15. Klozapin antipsikotik tedavinin gerekli olduğu; ancak geç diskinezi, sürekli distoni ve

nöroleptik malign sendrom gibi tolere edilemeyen yan etkilerin söz konusu olduğu olgularda uygulanabilir.

Gerekçe: Klozapinin geç diskineziye çok nadiren yol açtığı belirlenmiştir. Antipsikotik tedavi sırasında geç diskinezi görülen hastalarda nüksü önlemek için klozapin tedavisine geçilmelidir.

Öneri 16. Klasik antipsikotiklerle pozitif belirtileri düzelen, ancak ciddi ekstrapiramidal sendrom belirtileri anti-parkinson ilaçlarla düzelmeyen hastalarda risperidon kullanılabilir.

Gerekçe: Klinik çalışmalarda risperidon pozitif belirtileri azaltmada en az diğer antipsikotikler kadar etkili bulunmuştur. En büyük avantajı 4-6 mg/gün düzeyinde dozlarda daha az ekstrapiramidal sendroma yol açmasıdır. Bu nedenle diğer antipsikotik ilaçlara şiddetli ekstrapiramidal reaksiyon tepkisi veren hastalarda bir seçenek oluşturur.

(Not: Bu çalışmanın sonuçlarının yazıldığı Eylül 1996 tarihinde diğer yeni nesil antipsikotiklerden olan ziprasidon, quetiapin, sertindol ve ziprasidonun henüz kullanıma geçmemiş olduğu dikkate alınmalıdır.)

Araştırma grubunun klozapin ve risperidon ile sınırlı olan yeni nesil antipsikotiklere ilişkin önerileri son dönemde yeniden değerlendirilmektedir. Günümüzde gittikçe artan sayıda klinisyen geniş spektrumlu, klasik antipsikotiklerden daha fazla etkinliğe ve daha olumlu yan etki profiline sahip yeni nesil antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde ilk basamakta yer alabileceğini savunmaktadırlar. Şizofrenide tedaviye yanıt ölçütü sanrı, varsanı, dezorganize davranış ve konuşma, ajitasyon gibi ölçütlerle sınırlı tutulamayacak kadar kapsamlıdır. Depresyon ve anksiyete gibi duygulanım sorunları, bilişsel işlevler, beden sağlığı, mortalite, intihar, ekstrapiramidal yan etkiler, hastaneye yatış sayısı ve hastanede geçirilen süre, yaşam kalitesi, üretkenlik gibi unsurlar da şizofreninin prognoz belirleyicileri arasında dikkate alındığında atipik antipsikotikler yönündeki eğilim güçlenmektedir.

Şizofrenide ek farmakoterapiler:

Şizofreni tedavisinde karşılaşılan temel sorunlardan biri tedaviye direnç durumudur. Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen bir grup hasta için atipik antipsikotiklerle geçildiğinde olumlu yanıt alınabildiği bilinmektedir. Bu girişimin yanısıra anksiyete, hostilite ve affektif belirtiler de sergileyen hastaların

kombine tedavilerinden yarar görebileceği çeşitli çalışmalarda gözlenmiştir.

Kombinasyon tedavileri her bir ilacın tek başına kullanıldığında sağladıkları yararın toplamından daha fazlasını elde etmeyi hedefleyen girişimlerdir. Şizofrenide kullanılacak ek ilaçlar şunlardır:

a) Lityum:

Antipsikotik tedavinin lityum ile güçlendirilmesi düşünüldüğünde bipolar duygulanım bozukluğunda alışılagelinen serum düzeyleri hedeflenmelidir. 0.6-1.0 mEq/L serum düzeyi etkili ve güvenlidir. Lityumun kullanılan antipsikotik dozunun düşürülmesini sağlama gibi ek yarar sağlayabileceğini savunan çalışmalar yayınlanmıştır. Psikotik ekstasyon, duygulanım bozukluğu belirtileri ve ataklar arasında işlevselliği daha iyi olan hastaların antipsikotik-lityum birlikteliğinden daha çok yararlanabileceği bildirilmiştir.

b) Karbamazepin:

Saldırgan davranış sergileyen veya anormal EEG bulguları olan hastaların antipsikotik-karbamazepin birlikteliğinden en fazla yararı görebileceğini sergileyen araştırmalar mevcuttur. Optimal yararlanım için önerilen 4-10 mg/L serum düzeyleridir. Karbamazepin hem kendi metabolizmasını hızlandıran, hem de hepatik mikrozomal N 7 oksidasyon sistemini indükleyerek plazma antipsikotik ilaç yoğunluğunu azaltabilen bir ajandır. Bu nedenle antipsikotik-karbamazepin kombinasyonu denendiğinde her iki ilacın kan düzeylerinin izlenmesi önem kazanır. Diğer yandan olası hepatotoksisite ve kan tablosu üzerine olumsuz etki ve özellikle agranülositoz riski nedeniyle bu sistemlere ilişkin düzenli laboratuvar tetkiklerinin sürdürülmesi gerekir. Klozapin tedavisi alan hastalara kemik iliği supresyonu riski artacağı için karbamazepin verilmemelidir.

c) Benzodiazepinler:

Benzodiazepinler beyinde gama-aminobütirik asit (GABA) aktivitesini arttırdığı bilinen ve bu yolla teorik olarak dopaminerjik aşırı aktiviteyi baskılayabileceği düşünülen bileşiklerdir. Son on yıl içinde şizofrenik atakların yinelemesi durumunda antipsikotiklerle ya da antipsikotikler olmaksızın ajitasyon ve ekstasyonun akut sağaltımı için endike oldukları yönünde bilgiler kesinleşmiştir. Üstelik son yıllarda tedaviye dirençli şizofreni ve diğer psikoz

olgularında antipsikotiklerle yapılacak kombinasyonlarının antipsikotik etkilerini güçlendireceği ve hatta şizofreninin negatif belirtilerini hafifletebileceği yönünde görüşler belirtilmektedir. Antipsikotiklere bağlı bir yan etki olan akatiziyi giderebilmeleri de diğer bir avantajlarıdır. Pek çok çalışmada 2.5 mg/gün ortalama dozunda alprazolam eşdeğeri benzodiazepin uygulamasının tüm bu olumlu etkiler için yeterli olduğu bildirilmiştir. Klozapin alan hastalarda solunum depresyonu riski nedeniyle benzodiazepinler kullanılmamalıdır.

d) Antidepresanlar:

Şizofren hastaların %50'sinin en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu ve tüm şizofrenlerin %10'unun intihar sonucu kaybedildiği bilinmektedir. Bu oranların depresyon ile yakın ilişkisi vardır. Şizofren hastaların %60 kadarında hastalık süresince en az bir kez depresyonun mevcut tabloya eklendiği bildirilmiştir. Depresyonun eşlik ettiği şizofreni olgularında antidepresanlar endikedir ve antipsikotiklerle birlikte kullanıldıklarında psikozu alevlendirmedikleri gösterilmiştir.

SONUÇ

Günümüzde şizofreninin farmakolojik tedavisinde önemli adımlar atılmış durumdadır. Ancak kullanımda olan ilaçların hiçbirinin şizofreniyi tedavi edemediği, ancak hastalık belirtilerini mümkün olduğunca kontrol altına alma görevini üstlendiği açıktır. Bunun nedeni hastalığın etiolojisinin henüz tam olarak bilinmemesidir. Karşı karşıya olunan sorunun tek bir hastalıktan çok, değişik etiolojileri olan, çok çeşitli klinik görünüm ve gidiş sergileyen bir hastalıklar kümesi olması kuvvetle olasıdır. Klinik sendromun farklı görünümüleri çok çeşitli etki mekanizmalarından bileşiklerin sentez çabasını hızlandırmaktadır. Atipik antipsikotikler olarak adlandırılan serotonin-dopamin antagonistleri ile önemli adımlar atılmış durumdadır. Dopamin ve serotonin reseptörlerinin farklı alt gruplarına etki edecek antagonist ajanlar, dopamin parsiyel agonistleri, nöroprotektif tedavi yöntemleri, moleküler düzeydeki yaklaşımlar ise önümüzdeki dekadların umut verici gelişmeleri olmaya aday görünmektedir.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Andreasen NC, Carpenter WT (1993) Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19(2):199-214.
2. Bernstein JG (1995) Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. 3. baskı, bölüm 1, Mosby-Year Book, s.70-107.
3. Birsöz S (1994) Psikotik Bozukluklar ve Antipsikotik İlaçlar. *Psikiyatride İlaç Tedavisi*. S Birsöz, A Turgay (Ed), Medikomat, Ankara, s.167-198.
4. Ceylan ME, Erdiş F (1996) Nöroleptikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 6(1-4):11-27.
5. Evren CE (1996) Klozapin: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 6(1-4):28-33.
6. Işık E (1997) Şizofreni. *Kent Matbaacılık*, Ankara, s.171-172.
7. Kerwin RW (1994) The new atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*, 164:141-148.
8. Lehman FA (1998) Şizofreni Hastalarında Prognozu Araştırma Grubunun Tedavi Önerileri. *çev: S Birsöz, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 8(4):232-234.
9. Lieberman JA (1993) Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry*, 163 (Suppl 27):7-18.
10. Marder SR, Ames D, Wirshing WC et al. (1993) Schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America, Psychopharmacology I*, DL Dunner (Guest Ed), W.B. Saunders Company, s.567-583.
11. Meltzer HY (1991) The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*, 17:263-287.
12. Meltzer HY (1992) Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry*, 160 (Suppl 17):46-53.
13. Stahl SM (1996) Psychosis and Schizophrenia. *Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, s.249-262.
14. Stahl SM. (1996) Conventional Neuroleptic Drugs for Schizophrenia and Novel Antipsychotic Agents. *Essential Psychopharmacology*, Cambridge University Press, s.263-288.
15. Yüksel N (1998) Psikofarmakoloji. *Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi*, s.58-117.