

ŞİZOFRENİ PSİKOFARMAKOLOJİSİNE GİRİŞ DOPAMİN HİPOTEZİ

Özcan Köknel

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

1952 yılından sonra, şizofreniyi oluşturan temel kimyasal nedenin, hiç değİlse belirtilerinin ortaya çıkmasında rol oynayan kimyasal maddelerin üzerinde durulmuş, o günden günümüze kadar merkezi sinir sisteminde bulunan birçok kimyasal madde ya da bunların parçalanma ürünlerinin etkisi gözden geçirilmiştir.

Şizofreninin oluşmasında ya da belirtilerin ortaya çıkmasında geçerli olan iki biyokimyasal varsayım vardır. Bunlardan biri transmetilasyon, ikincisi dopamin varsayımdır.

Transmetilasyon Varsayımı:

Şizofreninin oluşmasında ve belirtilerin ortaya çıkmasında indolaminlerin, özellikle serotoninin de rol oynadığını ileri süren görüşler vardır. LSD ve bufotenin gibi kimi maddelerin şizofreniyeye benzer belirtilere neden olması ve bu maddelerle serotonin arasındaki ilgi görüşü desteklemiştir. 1954 Yılında Wooley'in ileri sürdüğü serotonin benzeri maddelerin şizofreniyeye benzer belirtiler yaratması bu görüşlerin temel dayanağı olmuştur. Bugün için dopamin varsayımı kadar önemli olmayan bu görüşe göre, şizofrenide, indolamin-N-metil transfer enziminin etkisiyle serotoninin ön maddesi olan triptaminden dimetiltriptamin oluştuğu kabul edilmekte, bu maddenin birikimi sonucunda da şizofrenin geliştiğı ileri sürülmektedir.

Dopamin Varsayımı:

1952 yılında Osmond ve Sythies, şizofrenide adrenalin yapımının bozulduğunu, 4-dimetoksifeniletanolamin olduğu sanılan bir ara ürünün oluştuğunu, bu maddenin meskalinin kimi özelliklerini taşıdığını ve şizofreni belirtileri ortaya çıkardığını ileri sürmüşlerdir.

1954 yılında Hoffer ve çalışma arkadaşları, adrenalinin oksitlenmesi sonucu adrenokrom denilen bir ara ürünün oluştuğunu, bu maddenin şizofrenide görülen belirtilerin ortaya çıkmasında rol oynadığını göstermişlerdir.

Axelrod, şizofrenide metilasyonunun da rol oynadığı görüşünü ileri sürdü. Zamanla şizofrenide bir metilasyon bozukluğu olduğunu düşündüren veriler gittikçe çoğaldı. Diğer yandan, şizofrenilere metil verici olan metionin ve betainin verilmesiyle belirtilerin şiddetlenmesi bu görüşün en sağlam desteğı oldu. Bu görüşü destekleyen başka bir bulgu da şizofrenilerde, fenotiazinlerin yan etkisine bağlanmayan melanın artısının saptanmasıdır.

Bilindiğı gibi, melanın dopadan, dopa-oksidad ve bakır iyonları yardımıyla oluşur. Katekolaminlerden ve serotoninin, transmetilasyonla oluşan melatonin tarafından etkilenir.

1962 yılında Fienhoff ve Von Winkle, şizofrenlerin idrarında DMPEA (3, 4-dimetoksifeniletamin) bulduklarını bildirdiler. Bu maddeyi kâğıt kromatografi üzerinde pembe leke olarak gösteren bir teknik kullandıklarından bu lekeyi bırakan madde ya da maddelerin şizofreni yapabileceğini ileri sürdüler. DMPEA'ya benzerliğinden dopamin de şizofrenide temel neden ya da belirtileri oluşturan bir etken olarak düşünülmeye başlandı.

Van Rossum, parkinsonlularda şizofreninin çok seyrek görüldüğüne dikkati çekerek şizofreni ile dopaminerjik sistem arasındaki bağlantıyı belirtmiştir. Bu görüşü sürdüren Angrist ve arkadaşları da parkinsonluların tedavisinde kullanılan L-dopamin şizofreniyeye benzer belirtilere neden olduğunu göstermiştir. Bilindiğı gibi, L-dopa verildiğinde dopamin düzeyindeki artma norepinefrin düzeyine oranla çok fazla olmakta, ortaya çıkan ruhsal belirtilere, dopamin düzeyindeki artmanın neden olduğu düşünülmektedir.

Synder, şizofrenilere amfetamin verildiğinde belirtilerin şiddetlendiğini, normal insanların amfetamin almaları sonunda şizofreniyeye benzer belirtilerin ortaya çıktığına işaret ederek, amfetaminin dopamini arttırdığı, bu nedenle şizofreni belirtilerini oluşturduğu görüşünü ileri sürmüştür. Bilindiğı gibi, şizofrenide görülen basmakalıp davranışların oluşmasında dopaminin etkili olduğu gerek hayvan, gerek insanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu artık tartışmasız kabul edilen bir gerçektir.

Anden, nöroleptiklerin davranış bozukluklarını düzelten etkisi ile ekstrapiramidal yan belirtilere neden olan etkisinin ayrı olduğunu, davranış bozukluklarının düzelmesinde mezolimbik sistem, ekstrapiramidal belirtilerin ortaya çıkmasında da nigrostriyal dopaminerjik sistem üzerinde nöroleptiklerin etkisi bulunduğunu gösterdi.

Carlsson, katekolaminlerin yapımını engelleyen alfa-metil-paratirozin verildiğinde, nöroleptiklerin davranış bozuklukları üzerinde daha etkili olduğunu ve daha olumlu sonuçlar verdiğini ileri sürdü.

Bütün bu verilerin ışığı altında bugün varılan nokta, şizofreninin oluşmasında ya da belirtilerin ortaya çıkmasında beyindeki dopaminerjik sistemin rol oynadığını kabul ettirecek niteliktedir. Bugün gerek şizofreninin oluşmasında, gerek nöroleptiklerin şizofreni üzerindeki klinik etkisinde ve yan belirtilerin ortaya çıkmasında bu sistemlerden dopamin içeren sistemin rol oynadığı kabul edilmektedir.

Mezolimbik Sistem:

İnterpedinküler bölgeden başlar. Akkumbens çekirdeğı, stria terminalisin intertisyel çekirdeğı ve olfaktor tüberküle dağılır. Bu sistemin ruhsal yaşantıda önemli rolü ve yeri vardır.

Burada bulunan ve dopamin içeren reseptörlerin post sinaptik olarak nöroleptikler tarafından engellenmesi sonucu, antipsikotik etki ortaya çıkar.

Nigostriyal Sistem:

Substantia nigra'dan başlar. Kaudal çekirdek ve putamende sonlanır. Ekstrapiramidal sistemin önemli bir bölümüdür. Ayrıca davranışların ortaya çıkmasında gerekli olan genel uyanıklık ve dürtü düzeyini denetlediği hareketlerin düzenlenmesinde ve tamamlanmasında rol oynadığı kabul edilmiştir.

Bu sistemde bulunan ve dopamin içeren alıcıların post sinaptik olarak nöroleptikler tarafından engellenmesi sonucu, ekstrapiramidal belirtiler oluşur.

Tubo-İfundibular Sistem:

Periventricüler çekirdek çevresindeki hücrelerden başlar. Hipotalamusta sonlanır. Hormonal düzenlemede ve gonadotropinlerin salgılanmasında önemli rol oynar.

Nöroleptikler bu sistemin işlevi engeller. Büyüme hormonunun salgısı azalır. Prolaktinin salgısını engelleyici etkenin azalmasıyla prolaktin salgısı artar. Nöroleptiklerin kullanılması sırasında görülen iç salgı bozuklukları ve prolaktin artmasına bağlı libido değişimleri, göğüslerde şişme ve süt gelmesi, bu sistemde bulunan ve dopamin içeren alıcıların post sinaptik olarak engellenmesi sonucu oluşur.

Dopamin İçeren Kesin Olmayan Yollar:

Son yıllarda hipotalamusta bulunan çekirdeklerin arka yan bölümlerinde dopamin içeren hücre grupları saptanmış olmakla birlikte bunların işlevlerine ilişkin kesin bilgiler henüz yeterli değildir.

1980-1990 yılları arasında şizofreninin etyolojisine, patogenezine ilişkin olarak yapılan araştırmalar ve çalışmalar dopamin ve dopamin alıcıları üzerinde daha odaklanmış ve yoğunlaşmıştır. Buna ek olarak hastalığın kalıtımla soyaçekimle bağlantısına ışık tutan ve bu bağlantıyla dopaminerjik sistem arasında ilişki kuran araştırmalar, çalışmalar da olmuştur.

Son yıllarda yapılan araştırmalar D1 ve D2 olarak iki türlü dopamin alıcısı olduğunu ortaya koymuştur.

Şizofreni olup da başka bir nedenle ölen hastaların ölümlemlerinden sonra beyinlerinde yapılan incelemelerde bazal gangliyonlarda D2 alıcılarının daha çok olduğu görülmüştür.

PET kullanılarak yapılan araştırmalarda da şizofrenik hastaların nukleus kaudatusunda D2 alıcılarının daha yoğun olduğu saptanmıştır.

D1 ve D2 alıcıları arasında adenilat sıklıkla ilişki bakımından fark vardır. D1 alıcısının bu maddeyle ilişkisine karşın, D2 alıcısı ilişkili değildir. Öte yandan D1 alıcısının dopamine az duyarlı olmasına karşın D2 alıcısı dopamine çok duyarlıdır.

Bu görüşlerin ışığı altında günümüzde dopamin karşıtı olan ilaçların, bu arada nöroleptiklerin D2 alıcıları üzerinde etkili oldukları kabul edilmektedir.

Fuxe ve çalışma arkadaşları, şizofrenide dopamin içeren alıcıların dopamine karşı gösterdikleri duyarlılığın artmasının, mezolimbik sistemde bulunan dopamin içeren beyin hücreleri üzerinde GABA'ın yatıştırıcı işlevinin azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu bastırıcı, yatıştırıcı etkinin azalmasına mezolimbik sistemdeki dopamin içeren hücreler daha duyarlı olup dopaminin etkinliği artmaktadır. Böylece dolaylı olarak GABA'da şizofreninin biyokimyasında yer almış olmaktadır.

Son yıllarda dopamin düzeyi yüksek olan ve olmayan şizofreniler ayrıldı. Başlangıcında, sanrılar ve düşünce bozukluklarıyla birlikte giden vakalarda dopamin düzeyi yüksek olup, nöroleptik tedavisinden yararlandıkları saptanmıştır. Eski vakalarda, duyu, ilgi, istek azalması bulunanlarda, dopamin düzeyi düşük bulunmuştur. Bunların nöroleptik tedavisinden yararlanmadıkları saptanmıştır.

Özellikle, günümüzde şizofreninin oluşmasında mezolimbik ve nigrostriyal sistemlerde D2 alıcılarının sayılarının arttığı, ve işlevlerinin dopamine karşı daha duyarlı duruma geldikleri varsayımı kabul edilmektedir.

Genel olarak nöroleptikler daha öncede sözkonusu ettiğim gibi bu alıcılar üzerinde etkili olmaktadır.

Bu açıdan bakıldığında D2 alıcılarını etkin biçimde engelleyen bloke eden nöroleptiklerin antipsikotik etkilerinin yüksek olduğu; engelleme, bloke etme etkinliği göreceli olarak az olan nöroleptiklerin antipsikotik etkilerinin azaldığı kabul edilmektedir.

Bu bilgilerin ışığı altında klinikte kullanılan nöroleptikleri kısaca gözden geçirmek istiyorum.

Günümüze dek nöroleptiklere değişik adlar verilmiştir. Bunlar, ganglioplejik, stabilizatör, vejetatif, ataraktik, major tranquilizan, psikoplejik, psikoleptik, antişizofrenik, nöroleptik, antipsikotik olarak sıralanabilir. Bu tür ilaçların insanda ve deney hayvanlarında merkezi sinir sistemiyle ilgili değişik belirtileri ortaya çıkarması yüzünden nöroleptik adı uygun görülmüş ve bu ad bugüne kadar kullanıla gelmiştir.

Son yıllarda, merkezi sinir sistemiyle ilgili belirtilere yol açmayan ancak, davranış bozuklukları, ruh hastalıkları üzerinde etkileri görülen ilaçların tedavi alanına girmesinden sonra, nöroleptik yerine antipsikotik adı da kullanılmaya başlanmıştır. Diğer yandan, nöroleptiklerin ruh hastalıklarında görülen düşünce ve algı bozuklukları üzerindeki etkinliklerine de antipsikotik etki adı verilmiştir. Güncel olarak, bu tür ilaçlar için ya nöroleptik ya da antipsikotik adı kullanılmaktadır. Bugüne kadar kullanılan nöroleptik ya da antipsikotik ilaçların ortak klinik etkileri şöyle toplanabilir.

- 1- Aşırı bir uyku durumu yapmadan hareketlerde yavaşlama ve ruhsal ilgisizlik yaratmaları.
- 2- Saldırganlık ve taşkınlık durumlarını azaltmaları.
- 3- Yeni başlayan ya da uzun süren ruhsal bozukluklar üzerinde etkili olmaları.
- 4- İnsanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak yaratılmış davranış bozukluklarına etkili olmaları.

5- Etkilerinin özellikle beyin kabuğu altındaki bölgeler üzerinde olması. Merkezi sinir sistemi ve bitkisel sinir sistemine ilişkin, ikincil ya da yan etkilerinin görülmesi.

Genel olarak nöroleptikler merkezi sinir sisteminin bütün işlevlerinde seçici bir yavaşlama yaparlar. Hayvan ve insanlar üzerinde derin bir uyku ya da ileri derecede yatıştırıcı etki yapmadan, kendiliğinden ortaya çıkan hareketlerde, yavaşlama, çevreden gelen uyarılara ilgisizlik, duygusal ve coşkusal aldırmazlık, girişim ve eylemde azalma yaratırlar. Hareketlerde yavaşlama, zihinsel işlevlerde azalma, duygusal ve coşkusal aldırmazlık ve durgunlukla birlikte olan tabloya "nöroleptik sendrom" adı verilmiştir.

Nöroleptikler, ayrıca, hastanın kendi duygularına, düşüncelerine ve çevreye karşı ilgisizlik yaratırlar. İçten ve dıştan gelen uyarılara karşı verilen cevabı azaltırlar. Girişimde, ilgide, ilişkilerde azalma yaparlar. Hemen belirtelim ki, nöroleptiklerin ruhsal bozuklukları düzelten, başka bir deyişle antipsikotik etkileri yukarıda sözkonusu edilen yatıştırıcı etkilerinden ayrıdır. Çoğu kez, yatıştırıcı etki nöroleptiklerin istenmeyen bir yan etkisi olarak kabul edilir. Ancak, taşkınlık ve saldırganlık belirtileri gösteren vakalarda yatıştırıcı yan etkiden tedavi amacıyla yararlanılır.

Bunun dışında, nöroleptikler, beslenme ve cinsel dürtüleri azaltırlar, Uyanıklık üzerinde azalma ve yavaşlama yaparlar. Uyarılmayı yavaşlatır, uyarılara karşı uyarılma eşliğini yükseltir, cevabı azaltırlar. Duygusal ve coşkusal yaşamı dengelerler. Algı ve bilgi süreçlerini oluşturan saptama, depolama, hatırlama, ayırtma, çözümüleme, karar verme üzerinde olumlu etkileri görülür. Etkin ya da edilgin olarak ortaya çıkan kaçma ya da atak biçimindeki davranışları azaltırlar. Uyanıklığı azaltan miktarlar içinde hareketlerde azalma yapar, ancak motor düzenleme üzerinde etkileri görülmez. Bu değişikliklerin sonucu olarak çevreye ilgi ve ilişki kurulmasında yararlı olurlar.

Kimyasal yapılarına göre nöroleptikler on grup içinde toplanabilir. Bu gruplarda yer alan bugün tedavide yaygın olarak kullanılan nöroleptiklerin jenerik ismi, firma adı ve günlük ortalama tedavi dozu aşağıdaki tabloda verilmiştir.

JENERİK İSİM	İLAÇ	DOZ (Miligram)
Chlorpromazine	Largactil	75-500
Thioridazine	Melleril	75-400
Fluphenazine	Fluphenazine	3-15
	Moditen	
	Lyogen	
	Modecate	
	Prolixine	
Perphenazine	Trilafon	10-30
Trifluoperazine	Telazin	3-30
Haloperidol	Haldol	5-60
Thiothixene	Navane	10-60
Pimozide	Orap	2-10
Penfluridol	Semap	1-3
Fluspirilene	Imap	1-3
Sulpiride	Dogmatil	50-600

Nöroleptik tedavisinde gözönünde bulundurulması gerekli olan temel ilkeler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

İLAÇ SEÇİMİ
DOZ
İLAÇ DEĞİŞTİRME
TEDAVİ SÜRESİ
SÜRDÜRME TEDAVİSİ
İLACIN KESİLMESİ
YAN ETKİLER
BİTKİSEL SİNİR SİSTEMİ
EKSTRAPİRAMİDAL SİSTEM
TOKSİK ETKİLER

Nöroleptiklerin, belirtiler, yakınmalar ve klinik tablo üzerindeki etkisi ve nöroleptik seçiminde önemli rol oynayan klinik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

YATIŞTIRICI
CHLORPROMAZİNE
THİORİDAZİNE

ANTİPSİKOTİK
HALOPERİDOL
FLUPHENAZİNE

PERPHENAZİNE
PİMOZİDE
TRİFLUOPERAZİNE

KAYGI GİDERİCİ
THİORİDAZİNE
SULPİRİDE

DURGUNLUK, İLGİSİZLİK
THİOTHİXENE
PİMOZİDE

Aşağıdaki tablolarda klorparamazine göre nöroleptiklerin eşdeğer dozları, nöroleptiklerin özellikle etkili oldukları bağladıkları, bloke ettikleri, engelledikleri alıcılar, bağlanan alıcıya göre ortaya çıkan tedavi edici etki yanında yan ve toksik etkiler verilmiştir.

CHLORPROMAZİNE'E GÖRE NÖROLEPTİKLERİN EŞDEĞER DOZLARI

CHLORPROMAZİNE100
LEVOMEPROMAZİN95
PROMAZİNE95
THİORİDAZİNE90
CHLORPROTHİXENE65
CLOZAPİNE60
TRİFLUOPERAZİNE30
FLUPHENAZİNE2
HALOPERİDOL2
PENFLHRİDOL2
FLUSPİRİLENE2
PİMOZİDE2

NÖROLEPTİKLERİN BAĞLADIĞI ALICILAR

	Dopamin	Serotonin	Alfa 1 Adrenerjik	Histamin	Asetikolin
Chlorpromazine	+	+	+++++	++	..
Thioridazine	++	+	+++++	+	+
Fluphenazine	+++	+	++	+	-
Perphenazine	++++	+	+	+++	-
Trifluoperazine	++++	+	++	+	-
Haloperidol	+++++	+	++	-	-
Thiothixene	+	++	++++	++	+
Pimozide	+++++	+	+	-	-
Penfluridol	++	+	++	-	-
Fluspirilene	++	+	++	-	-
Sulpiride	+++++	+	+	-	-

BAĞLANAN ALICIYA GÖRE KLİNİK BELİRTİLER

DOPAMİN
ANTİPSİKOTİK ETKİ
EKSTRAPIRAMİDAL YAN ETKİ
PROLAKTİN SALGISI

SEROTONİN
BİTKİNLİK, UYUŞUKLUK

ALFA-1-ADRENERJİK
KAN BASINCI DÜŞMESİ

HİSTAMİN
BİTKİNLİK, UYUKLAMA, UYUŞUKLUK

ASETİLKOLİN
ANTİPSİKOTİK ETKİDE AZALMA
AĞIZ KURULUĞU
DIŞKI, İDRAR ZORLUĞU
GÖRME BULANIKLIĞI

KAYNAKLAR

- 1 - Biological Research in Schizophrenia. Report of WHO Scientific Group, 450 Geneva (1970).
- 2 - Ertekin, C.: Nörolojide Fizyopatoloji ve tedavi, Bilgehan Matbaası, Bornova, İzmir (1987).
- 3 - Friedhoff, A.J.: Catecholamines and Behavior. Plenum Press, New York (1975).
- 4 - Himwich, H.E.: Biochemistry, Schizophrenia and Affective Illness, Williams and Wilkins Comp. Baltimore (1971).
- 5 - Köknel, Ö.: Klinik Psikofarmakoloji, Bozak Matbaası, İstanbul (1981).
- 6 - Köknel, Ö.: Genel ve Klinik Psikiyatri, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1989).
- 7 - Meltzer, Y.U. (editör). Psychopharmacology, Raven, New York (1987).

ŞİZOFRENİ ve İLAÇ TEDAVİSİ

Oğuz Arkonaç

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

"Şizofreni ve ilaç tedavisi" konusuna, bu hastalığın bu konu ile ilgili temel özelliklerini hatırlayarak girmek yerinde olacaktır.

Günümüzde şizofreninin, farklı bir çok nedenlerle ve değişik mekanizmalarla oluşan bir son durum olduğuna inanılmaktadır. Diğer bir anlatımla, şizofreni türdeş olmayan bir grup hastalıklardır. Şizofreni hakkında böylesine düşünmenin tedavi bakımından büyük bir önemi vardır. Bir veya bir takım nedenlerle ve belli bir mekanizmayla "şizofreni" denilen son'a gelmiş olan bir kimseye iyi gelen bir tedavi şekli, başka ve farklı bir takım nedenler ve mekanizmayla aynı duruma gelmiş olan bir başkası için faydalı olmayabildiği gibi zararlı da olabilir. Bu nedenle, eldeki bütün tedavi şekilleri içinde o hasta için en uygun olanı aranmalı ve o hastanın özelliklerine göre uygulanmalıdır. Diğer bir anlatımla tedavi deneysel ve bireyselleştirilmiş olmalıdır.

Hastalığı doğru tanımak, bir nörotik veya bir mizaç veya bir kişilik bozukluğu ile karıştırmamak doğru ve uygun bir tedavinin ilk adımındır. Şizofrenik hastaların pozitif belirtiler (hezeyanlar, varsanılar), negatif belirtiler (apati, ilgisizlik, konuşma fakirliği, aşıkır bunama) ve genel işlev bozuklukları (uygun olmayan davranış şekilleri, çalışmama, toplumsal yeteneklerin kaybı) gibi en az üç farklı tipde psikopatoloji gösterdikleri her zaman hatırlanmalıdır. Yine unutulmamalıdır ki ilaçlar en çok pozitif belirtileri denetim altına almada etkilidir. Negatif belirtilerin azaltılmasında ilaçların etkisi daha azdır ve genel işlev bozukluğuna etkileri hemen hemen hiç yoktur.

Günümüzde, şizofreninin psikoz sınıfından bir hastalık olduğu ve psikotik depresyon dışında bütün psikozlarda nöroleptik ilaçların en özgül ve etkili ilaçlar olduğu düşünülmektedir. Nöroleptik ilaçlar bugün, şizofrenik hastaların büyük bir çoğunluğunda diğer tedavi şekillerine oranla çok daha etkili, çok daha kolayca elde edilebilir, çok daha kolay uygulanabilir bir tedavi şekli oluşturmaktadır.

Şizofreninin tedavisinde antipsikotiklerin yanında bir zamandan beri, vitaminlerin, propranolol'un, lityum'un, endorfin ve diğer nöropeptidlerin de adı geçmektedir.

Ancak günümüzde, megavitamin, propranolol, nöropeptid tedavilerinin olumlu sonuçlarından bahseden, pratik ve kuramsal doğruluğunu gösteren sistematik bilimsel çalışmalar yoktur. Lityum, periyodik alevlenmeler veya mizaç bozukluğu belirtileri gösteren veya tedaviye dirençli vakalarda yalnız veya bir nöroleptikle beraber kullanılmaktadır. Diğer bir anlatımla günümüzde şizofrenik hastalıkların ilaçla tedavisinde nöroleptik ilaçlar antipsikotik ilaçlar öncelikle kullanılan ilaçlardır.

Şizofreninin nöroleptik ilaçla tedavisinde:

- Antipsikotik ilacın seçimi,
- Dozu,
- Veriliş yolu,
- Diğer ilaçlarla beraber kullanımı,
- Akut devrede uygulama,
- İdame tedavisi,
- Olumsuz etkiler, gözden geçirilecek başlıca kısımlardır.

Antipsikotik ilacın seçimi: Günümüzde klinik deneyim,

- Bazı nöroleptiklerin, bazı şizofrenik belirti ve sendromlara diğer nöroleptiklerden daha iyi geldiğini ve daha çabuk etkilediklerini,
- Bazı nöroleptiklerin bazı hastalara bilinmeyen nedenlerle daha iyi geldiğini,
- Bazı hastaların bazı yan etkilere, diğer yan etkilerden daha duyarlı olduklarını,
- Bu özelliklerin önceden tahmin edilemeyeceğini göstermektedir.

Bu nedenlerle, klinikte çalışan her doktor bütün nöroleptik ilaç gruplarını, her gruptan en az bir nöroleptiği bütün özellikleriyle bilmek zorundadır. Günümüzde nöroleptik ilaçların klinik etkinlikleri bakımından farklı olmadıkları, sadece gerekli dozları, yan etkileri ve maliyetleri bakımından bazı farklar gösterdikleri, pratik amaçlarla, kabul edilmektedir.

Bütün bu farmakolojik, klinik, ekonomik özellikler gözönüne alınarak, nöroleptik ilaç: doktorun ilacı tanınmasına, yan etkilerine, veriliş yollarına, maliyetine göre seçilir. İlacın bu türlü seçiminde doktorun deneyimi en önemli ve geçerli ölçüttür.

Antipsikotik ilacın dozu: Şizofrenik hastaların tedavisinde verilecek olan antipsikotik ilacın dozunu saptamada:

- Tedavi hedefler,
- Kullanılacak antipsikotik ilacın cinsi,
- Şizofrenik hastalığın evresi,
- Bireysel farklar gibi dört etmen dikkate alınır.

Diğer bir anlatımla kullanılan ilacın dozu, bu etmenlere göre değişik olacaktır. Hastalığın akut evresinde, tehlikeli olabilecek aşırı hareketlilik hallerinde, kronik evrede, belli bir derecede klinik düzelmeye gösterdiği devrede tedavi amaçları ve ilacın dozu hep değişik olacaktır.

İlaça aşırı duyarlılık, ilacı aşırı bir hızla metabolize etme gibi özellikleri olan hastalarda doz yine farklı olacaktır.

Belli reseptörlere ilgileri farklı olan nöroleptik ilaç gruplarındaki ilaçların dozları da farklı olacaktır.

Psikiyatristler 1950'lerden beri kullandıkları Chlorpromazine ve diğer Phenothiazinlerle, 1960'lardan beri kullandıkları Haloperidol ve diğer Buti rophenonlarla bazı klinik deneyimler kazanmış bulunmaktadır.

Bu deneyimlerin ışığında, Chlorpromazine'nin 100 mg'ı temel birim alınarak diğer nöroleptik ilaçların eş değer dozları hesaplanmış ve psikoz tedavisinde en az 300 mg Largactil gerektiği, Thioridazin'in en fazla 800 mg verilebileceği (Retinitis) kabul edilmiştir. Acilen denetim altına alınması gerekmeyen klinik durumlarda, tedaviye etkili en miktar olarak kabul edilen 300 mg Largactil veya eş değeri olan miktarlarda diğer nöroleptiklerle başlamak ve kabul edilemeyecek kadar ağır yan etkilerin veya azami iyiliğin gözükmesine kadar bu başlangıç dozunu yavaş yavaş arttırmak genellikle kabul edilen diğer bir uygulama ve doz ayarlaması ilkesidir. Yine bu deneyimler, 1500-3000 mg Largactil ve 100-250 mg Haloperidol gibi nöroleptiklerin mutad dozların üstünde megadozlar şeklinde kullanılmalarının, mutad dozlarla elde edilen klinik iyileşmelerden istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark oluşturacak bir derecede daha iyi bir klinik iyileşme sağlamadığını göstermektedir.

Megadozlar, günümüzde belki sadece tedaviye dirençli veya nöroleptiği hızlı metabolize eden vakalarda kullanılabilir.

Günlük yüksek dozların, gün içinde sık sık uygulanarak hızlı bir "nöroleptization"un da yine bu deneyimlerin ışığında, daha yavaş ve daha dikkatli bir uygulamadan daha iyi bir sonuç vermediği genellikle kabul edilmektedir.

İlaç kan düzeyi ile klinik etki alanında ilişki günümüzde sadece haloperidol tedavisinde kurulabilmiştir. Haloperidol'un fenothiazinler gibi etkili bir metaboliti olmadığı için haloperidol kan düzeyi ile tedavi edici etki arasında önemli bir beraberlik ilişkisi kurulabilmektedir.

Haloperidol kan düzeyi 9-15 mg/ml düzeyine eriştikten sonra kısa psikiyatrik değerlendirme ölçüğüne göre belirtilerin % 30'dan daha fazla azalması olasılığı artmamaktadır.

Nöroleptik ilacın verilmiş şekilleri:

Nöroleptik ilacın kas içine zerk edilmesi, en emin uygulama yoludur. İlaç bu yoldan verildiği zaman hem hastanın ilacı aldığından emin olunmakta hem de ilaç doğrudan genel kan dolaşımına karıştığı için biyolojik kullanılabilirliği ağız yolu ile verilmesine oranla 2-3 misli daha fazla olmaktadır. Bu nedenle haloperidolün IM 5 mg'ı ağızdan alınan 8 mg'ına eşdeğerdir.

Ağızdan alınan ilaç mide-barsak sisteminde emilip enterohepatik dolaşım ile ilk önce karaciğerden geçmekte ve % 60 metabolize olmaktadır (ilk geçiş etkisi). Nöroleptiği likid şeklinde verme de hastanın ilacı almamasını önlemektedir.

Son birkaç yıldan beri, birkaç gün tedaviden sonra günlük doz tek bir doz halinde verilmektedir. Birkaç günlük nöroleptik tedaviden sonra günlük dozun bir kere verilmesinin günde bir kaç defada verilmesi kadar etkili olduğu anlaşılmıştır. Böylece ilacın unutulması, hemşirelerin zaman kazanması, küçük dozda bir kaç tabletin bir kaç tanesinin günde birkaç defa verilmesi yerine büyük bir tablet halinde bir defada verilmesiyle ilaç maliyetinin düşürülmesi mümkün olmaktadır.

Nöroleptik ilaçların diğer bazı ilaçlarla beraber verilmesi:

Nöroleptik ilaçlar:

EPS yan etkilerinin önlenmesi için antikolinerjik ilaçlarla beraber, şizofrenik hastalarda gözükülebilen akut depresyonları tedavi etmek için antidepressan ilaçlarla beraber, bekleyiş anksiyetesini, aşırı hareketliliği önlemek amacıyla benzodiazepinlerle beraber, kullanılmaktadır.

Nöroleptik ilaçların bu ilaçlarla beraber kullanılırken, özellikle yaşlı hastalarda antikolinerjik özelliklerin sinerjik etkisi dikkate alınmalıdır.

İdame Tedavisi:

Akut hecme tedavisi ile elde edilen düzelmelerin, mümkün olan en düşük bir doz nöroleptik tedavisiyle devam ettirilmesi gerekir. Bu en düşük doz hastaların pek azında günde 50 mg largactil pek çoğunda ise 500 mg veya daha fazla largactildir.

Kimin ne kadar ihtiyacı olduğu deneme ile bulunacaktır.

İdame tedavisinde bulunan hastaların belli bir kısmının bu tedaviye ihtiyaçları olmadığı ve iyilik hallerini ilaç almaksızın da devam ettirebilecekleri düşüncesi doğru olabilir. Ancak idame tedavisine ihtiyacı olanlarla olmayanları ayırt etmek günümüzde mümkün değildir. Bu durumda doktor ileri derecede iyileşmiş şizofrenik bir hastada çok uzun sürebilecek bir idame tedavisini başlatmak veya bir yıl içinde % 70'e varan bir tekrarlama olasılığını göze almak durumundadır. Bir ikinci veya üçüncü hecmenin hastanın sosyal durumunu ileri derecede olumsuz etkilediği, her hecmenin daha ağır bir klinik seyir takip edebileceği de unutulmamalıdır. Hastaların % 25-50'si ilaçlarını muntazam almamaktadır. Bu durum alınan ilaçların günde bir kere vererek veya depo bir preparatın kullanılması ile önenebilir. İdame tedavisi Prolixin Deconat'ın 2 haftada bir kere 1.25-5 mg gibi düşük dozlarla veya 12.5-50 mg gibi standart dozlarla verilmesiyle yapılabilmektedir. Bu türlü uygulamada özellikle ikinci yılın sonunda, düşük doz alanlarda nüks oranı daha yüksektir. Ancak ilk alevlenme öncü belirtileri görüldüğü zaman dozun yükseltilmesi ile akut bir hecme önlenebilmektedir. Sıkıntılı bir huzursuzluk,

uykusuzluk, iştahsızlık, ie çekilme akut bir hecmenin ncü belirtileri olarak tanımlanmaktadır. Bu belirtilerin durum larının farkında olan pek çok hasta tarafından hissedilebileceği düşünülerek bu belirtilerin daha önce hastaya anlatılması istenmektedir. İdame tedavisinin süresi belli değildir. İlk hecmenden sonra en az iki yıl, ikinci hecmenden sonra en az beş yıl ve cnc hecmenden sonra ise ömür boyu devam etmek gerektiği çoğunluğun klinik kanaatidir. Diğer taraftan, idame tedavisiyle 1 ila 4 yıldır iyi bir durumda olan şizofrenik hastaların idame tedavilerinin kesilmesinde 12 ay sonra % 65'i, 18 ay sonra ise % 80'i tekrar ve daha yüksek dozlarda tedaviye başlamak zorunda kalmakta ve bu yüksek dozlar aylarca devam etmektedir. İdame tedavisine devam edenlerle ara verenler arasında TD ve diğer EPS yan etkileri bakımından anlamlı bir farkın olmaması da devamlı idame tedavisinin lehindedir.

Olumsuz Etkiler:

Antipsikotik ilaçların olumsuz etkileri beş grupta toplanabilir.

- 1- Fizik belirtiler ve konplikasyonlar: EPS ağız kuruluğu, kabızlık, vücut ağırlığının artması, cinsel işlev bozuklukları v.b. veya hastanın sağlığını ciddi bir şekilde bozan sonuçlar (kolestatik sarılık ve TD hepatik nekroz, agranülositoz).
- 2- Öznel Disfori: İlacın alınması ile beraber ortaya çıkan bir huzursuzluk veya şikinti hali.
- 3- Davranış zehirlenmesi: İlaç etkisiyle hastanın davranışında yavaşlama, hareketsizlik, aşırı uyku, huzursuzluk v.b. görülmesi.
- 4- İşbirliği sorunları: Hastanın nerilen ilacı tutarlı bir şekilde almaması.
- 5- Doktorun tedavi edici gücünün azalması: Doktorun ilaçla tedaviye aşırı bir şekilde güvenerek, hasta ve ailesi ile yeterli bir ilişki kurmaması.

Bu olumsuz yan etkileri önlemek ve gidermek için:

- 1- Çok gözüken ve beklenen yan etkiler hastaya endişe, panik yaratmayacak bir şekilde ve derecede açıklanmalı, güvence verilmelidir.
- 2- EPS gibi yan etkileri önlemek ve gidermek amacı ile, antiparkinson ilaçlar kullanılmalıdır.
- 3- Agranlositosis gibi güvenilir bir şekilde önlenemeyen yan etkiler bakımından devamlı bir şekilde dikkatli olmak (hafif bir boğaz ağrısında kan sayımı yapmak) gerekir.
- 4- İlaçların muntazam olmayan hastalar için depo preparatları belli bir nrol eptiğe aşırı duyarlılık gösterenler için diğer bir nöroleptik ilaç önerilmeli ve hastanın ve ailesinin hastalık hakkında eğitimine ağırlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Treatments of Psychiatric Disorder, Vol.2, A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 1989.
- 2- Clinical Psychopharmacology Seminar Department of Psychiatry College of Pharmacy, Fall 1989 and Spring 1990.