

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, aşikar 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 ayarlama 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 kurulabilmektedir. 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 ölççeğine 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 hecmeden sonra en az iki yıl, ikinci hecmeden sonra en az beş yıl ve cnc hecmeden 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.