

GENEL TIPTA PSİKOTROP İLAÇ KULLANIMI

Sedat ÖZKAN

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

Genel tıpta psikotrop ilaç kullanımı yaygındır.

Amerikan Tıp Birliği, psikotrop ilaçların antibiyotiklerden sonra en yaygın kullanılan 2'nci ilaç grubu olduğunu belirtmektedir. Bu ülkede yazılan tüm ilaçların % 17'si psikotrop ilaçlardır. Ayrıca toplumdaki tüm hastaların % 65'inde diğer ilaçların yanında çeşitli doz ve sürelerde psikotrop ilaç kullanıldığı belirtilmektedir. Anksiyolitikler bu doğrultuda en yaygın kullanılmaktadır. Bu ilaçları alan hastaların birçoğunda primer ruhsal hastalık yoktur. Antidepresan kullanan hastaların % 50'sinde primer ruhsal bozukluk olmadığı belirtilmektedir. Kullanılan psikotrop ilaçların çok büyük çoğunluğu psikiyatri dışı hekimlerce yazılmaktadır. Psikotrop ilaç kullanan hastaların % 85'inin psikiyatriste hiç başvurmadığı anlaşılmaktadır.

Tıbbi hastalarda psikotrop ilaç kullanma gereksiniminin en fazla fiziksel hastalıklara eşlik eden anksiyete, depresyon ve psikoz sendromları olduğu anlaşılmaktadır. Esansiyel hipertansiyon, irritabl barsak hastalığı gibi psikosomatik reaksiyonları diğer psikotrop ilaç kullanım alanları olmaktadır. İlaç (kemoterapi), stresli tıbbi müdahaleler diğer kullanım alanlarıdır. Ayrıca fiziksel hastalığa bağlı gelişen uyku, iştah bozuklukları, genel huzursuzluk halleri, olumsuz savunma düzenekleri, uyum güçlükleri ve tıbbi-psikiyatrik acil sendromlar; psikotrop ilaçların sıklıkla uygulandığı durumlarıdır.

Tıbbi hastalarda psikofarmakoterapinin genel ilkeleri

Tıbbi hastalıklara eşlik eden psikiyatrik sendromların tedavisinde psikotrop ilaç kullanmak gerekli olduğu zaman, psikotrop ilaçların genel kullanım ilkelerinin yanında dikkate alınması gereken diğer birçok tıbbi durum ve sorunlar vardır.

Tıbbi hastalığın kendisi ve/veya kullanılan ilaçlar, alınacak psikotrop ilaca ilişkin yeni etkileşim alanları oluşturur. Bu alanda psikotrop ilaç kullanırken organ ve fizyopatolojik bozukluk ve bunun hangi organa ilişkin olduğu, M.S.S. ne yansımaları, yan etkilerin ortaya çıkma potansiyelinin artışı ve ilaç etkileşimleri dikkate alınması gereken unsurlardır.

Herhangi tıbbi hastada ortaya çıkan psikiyatrik morbiditede (örneğin depresyon, psiköz) her şeyden önce ortaya çıkan belirtinin fiziksel hastalığa mı, psikiyatrik duruma mı ilişkin olduğu düşünülmelidir. Örneğin, yorgunluk, bitkinlik, iştahsızlık, kilo kaybı, letarji gibi fizyolojik bileşenleri olan belirtiler; bir major depresyona bağlı olabileceği gibi doğrudan tıbbi tabloya ilişkin klinik belirtiler de olabilir. Bu nedenle tıbbi hastalarda psikiyatrik tanı, ayrıntı taniya ilişkin kendi ölçütlerini ele almak gerekir. Tıbbi durumlarla, psikiyatrik durumlar arasındaki etkileşim eksenleri taranmalıdır (psikosomatik, somatopsişik, davranışsal, güdüz boyutları gibi). Genel olarak tıbbi-fiziksel hastalarda psikiyatrik tanı değerlendirilmesinde, fiziksel-psikofizyolojik belirtilerden daha çok psikolojik, davranışsal ve bilişsel faktörlerle birlikte bütüncül tıbbi-psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır.

Tıbbi hastalarda ilaç kullanımında çeşitli komplikasyonların ortaya çıkma potansiyeli artar. Psikotrop ilacın, alttaki tıbbi hastalık ile etkileşimi ciddi yan etkiler ortaya çıkarabilir (trisiklik antidepresanların, kalpte blok gelişmesini kolaylaştırması). Fiziksel hastalığa ilişkin metabolik değişiklik ve bozukluklar, farmakokinetiği değiştirir ve ilaç zehirlenmesi riski artar (böbrek yetmezliğinde litium kullanımı). Tıbbi ilaçlar ile psikotrop ilaçların etkileşimi bir diğer sorun alanını oluşturur. Yaşlı hastalarda tıbbi-psikiyatrik durumlarda, psikotrop ilaç kullanımında, bu ilaçların merkezi yan etki ortaya çıkarma (delirium gibi) riski artar.

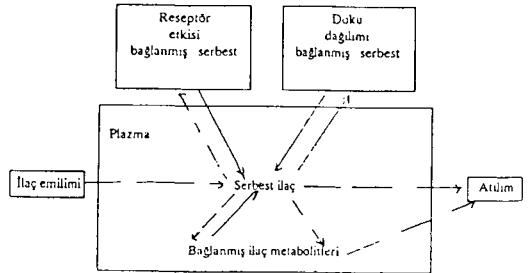
Bu alanda öncelikle psikiyatrik sendromlara sebep olma potansiyeli yüksek olan tıbbi hastalıklar ile psikiyatrik komplikasyonları olan ilaçlar dikkate alınmalıdır. Nörolojik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, toksik ve metabolik bozukluklar, habis hastalıklar, major organ yetmezliği sendromları, akut ve kronik enfeksiyöz hastalıklar ve tıbbi-cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda; fizyopatolojik süreçlerle ilişkili psikiyatrik sendromların (organik beyin sendromları, "organik" psikozlar, depresyon, "organik" duygulanım, miyaz kişilik sendromları) bilinmesi gerekir. Ortaya çıkan psikiyatrik sendromun

varsa,

kuşkusuz en uygun tedavi, alttaki hastalığın düzeltilmesidir. Ancak sıklıkla bu tedavi ile beraber psikofarmakolojik yaklaşım da gerekli olmaktadır. Altta tıbbi hastalığa ilişkin tanı konmamış olabilir, bu hastalığın tedavi edilebilirliği sınırlı olabilir ya da artık geri dönüşsüz bir yıkım olmuştur veya terminal dönemdir. Bazı durumlarda da psikiyatrik sorunların gelişmesine yol açan ilaçların kullanılması zorunluluğu vardır. Bazen de hastanın psikiyatrik durumu (ajitasyon, intihar riski) tıbbi durumun tedavisi sürdürülürken acil müdahale gerektirir. Tüm bu durumlarda karmaşık tıbbi-psikiyatrik etkileşimler vardır. Reaktif-psikojen gelişen diğer psikiyatrik sendromlarda ise, tıbbi durum ve ilaçlar ile psikiyatrik durum arasında fizyopatolojik neden-sonuç ilişkisi yoktur, hastanın tıbbi durumu ile psikiyatrik durumu arasında etyolojik ilişki yok ise veya alttaki tıbbi durumun tedavisi şu aşamada mümkün değilse, ya da aalttaki tıbbi durumun tedavisine rağmen psikiyatrik durum düzelmemiş ise, psikotrop ilaç kullanımına ilişkin genelleme yanında etkilenen organ ve bunun fizyopatolojik süreçleri, yan etkileri yatkınlık, ilaç etkileşimleri bilinmesi gereken diğer etkileşim alanlarıdır.

Herhangi bir ilacın etki ve eylemini anlayabilmek için, ilacın etki etmesini istediğimiz eylem alanına dek izlediği ara yollardaki etkilerini bilmemiz gerekir. Psikotrop ilaçlar, beyindeki etki ve eylem odaklarına erişmeye dek bir dizi fizyolojik ve metabolik evreler geçirirler. Böyle bir ilaç örneğin ağızdan alınımı takiben, midenin asidik ortamından geçişi takiben ince barsağın alkalik ortamına uğrar, barsak civarından emilir, kanda serbest dolaşan ve bağlanan dengelere tabi tutulur, genel dolaşıma katılmazdan önce, portal sistem kanalı ile karaciğere girer, böbrekte süzülme veya karaciğer ya da ilgili diğer organlarda metabolize olur, vücudun ilaca affinitesi olan değişik organ sistemlerine dağılır ve nihayet kan-beyin engeline geçer. Bu yollar boyunca, ilaç vücudun çeşitli bölgelerinde sıklıkla istenmeyen yan etkiler yapar. Hastalık durumları ve onların tedavileri, bu yollardaki süreci etkilediği gibi, ilacın kendisi de hastalık durumuna etki eder. Bu nedenle bu hastalardaki psikiyatrik bozuklukların farmakolojik tedavilerinde, tıbbi hastalığın bu tedaviye etkisini anlayabilmek için, ilacın organizmayı nasıl etkilediğini dikkate almanın yanında, bu (hastalıklı) organizmanın ilaca ne yapacağını da dikkate almamız gerekir.

Bir ilacın emilim, plazma proteinine bağlanması, dokularda dağılımı, reseptör etki, metabolitleri ve atılımının istematiği şu şekilde şematize edilebilir:

Organ Bozukluğunun ilaca etkisi

Oral alınan psikotrop ilaçların ilk karşılaştıkları organ gastroentero-testinal sistemdir. Psikotrop ilaçlar genellikle ince barsakta emilirler ve asidik ortamda parçalanırlar. Bu nedenle mide boşalmasının geciktirdiği sendromlarda, ilacın etkili emilimi azalır. Mide asidinin arttığı durumlarda aynı şekilde etki etmesi beklenir. Öte yandan hiposidite veya midenin mobilitesinin artması ve hızlı boşalın hallerinde, beklenenden daha hızlı bir şekilde ilaç ince barsağa aktarılacak ve emilecektir. Barsakta emiliminin bozulması da, psikotrop ilacın emilimini bozacak, bir kısmı emilmeye atılacak ve psikotrop etkinlik azalacaktır. Sıklıkla ilacın aktif emilimi bozulacaktır.

İltihabi barsak hastalıklarında ise, barsak doku ve membranlarının hasarlanmış olması veya kan akımının artması beklenenden daha fazla ilacın kana karışmasına sebep olur. Nöroleptikler ve trisiklikler kanda büyük oranda (% 90) proteinlere bağlanırlar. Hipoalbuminemi durumlarının

da kanda dolaşan etkili ilaç miktarı azalacaktır. Kan pH'ındaki değişiklikler de kuşkusuz ilaçların bağlanma oranlarını etkiler. Respiratuar veya metabolik asidoz gibi, kan pH'ının asidik olduğu durumlarda, etkili ilacın bağlanmamış miktarı artacaktır. Alkaloz durumlarında ise pH alkalik yöne kayacak ve tersi durum ortaya çıkacaktır.

Nöroleptik ve antidepresanların vücuttaki seyrinde ana yol karaciğerde metabolizma olmalıdır. Bu nedenle bu ilaçların kullanımında karaciğer işlevlerinin dikkate alınması çok önemlidir. Hangi ölçüdeki karaciğer bozukluğunun ilacın metabolizmasını bozduğu ya da çeşitli ilaçların metabolik etkileşimleri çok net değildir. Nöroleptikler ve trisiklikler metabolizmasında karaciğerdeki sitokrom P-450 sistemi esas rol oynar. Ancak bu sitokrom, karaciğerin sağlam dokusunda olduğu gibi bozulmuş dokusunda da vardır. Bu nedenle ileri karaciğer bozukluklarında azalmakla birlikte ilacın metabolizması vardır. Ancak bu durumlarda özellikle doz ayarında çok dikkatli olmak gerekir. Genellikle düşük dozla başlanır, daha yavaş doz artırımına gidilir. Parenteral uygulamada ise, gastroentestinal sistem hastalıklarına ilişkin (doz-cevap ilişkisi ayarlanmasında) faktörleri dışlayarak doğrudan karaciğer metabolizmasını düşünmeliyiz. İlacın kan plazma düzeyleri doz ayarlanmasında yardımcıdır. Ancak karaciğer hastalığına ilişkin hipotalbunemi de, plazmadaki bağlanmamış/bağlanmış ilaç oranı artar, böylece ilacın göreceki etkisi artar. Kandaki total (bağlanmış + bağlanmamış) ilaç oranı bu durumda daha az gözüktür. Hipotalbunemi durumlarında, ilacın plazma düzeylerini yorumlarken bu durum dikkate alınmalıdır. Karaciğer hastalığında dikkate alınması gereken bir diğer durum portal hipertansiyondur. Bu durumda, enterik venöz kanın karaciğeri geçişi (bypass); beklenenden daha fazla ilacın genel dolaşıma katılmasına neden olur.

Atılım organı olarak böbreğin, trisiklik ve nöroleptik metabolizmasına etkisi daha azdır. Bu ilaçlar böbrekten atılma noktasına gelmeden önce metabolizasyon ve etkisi ya ürünlerine parçalanmaya geçmiş olurlar. Lityum ise hemen hemen tamamen böbrekten atılır. Böbrek hastalıkları ve böbrek işlev bozukluklarında lityum kullanımında çok dikkatli olmak gerekir. Böbrek yetmezliği sendromları veya sodyum atılımının bozulduğu durumlarda (kronik piyelonefrit, tubulusların bozulduğu hastalıklar) lityumun atılımı bozulur. Böyle durumlarda lityum dozunun düşük başlanıp, sık kan lityum düzeyi ölçümleri yapıp, bu doğrultuda doz ayarlanmalıdır. Genellikle daha düşük tedavi ve sürdürüm dozlarına başvurulur. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda lityum kullanımı ile kronik böbrek yetmezliği gelişim riski (interstisyel nefrit) yönünden yakından izlenmelidir. Total kan miktarının değiştiği cerrahi, tıbbi hastalık ve müdahaleler ile genel olarak dehidratasyonun geliştiği durumlarda lityum tedavisine ara vermek veya yakın klinik ve laboratuvar gözlem altında yapılmalıdır. Kusma ve ishal durumlarında dehidratasyon gelişeceği ve bu durumda lityum zehirlenme riskinin artacağı dikkate alınmalıdır. Benzer sorunlar ateşli hastalıklarda ya da sıcak ortamlarda da sözkonusudur. Lityum zehirlenmesinin öncü belirtilerinin gastroentestinal sistem bozuklukları, çeşitli sinir sistemi bulguları fiziksel hastalığın kendi belirtti ve bulgularına benzeyebileceği bilinmelidir. Akut acil tıbbi durumlarda lityum profilaksisine ara verilmeli, eğer sürdürmek zorunluluğu varsa, azaltılmış dozda ve sık kan düzeyi ölçümleri yapılarak devam etmelidir.

İlaçların, Bozuk Organına Etkisi

Nöroleptik ve antidepresan ilaçların major yan etkileri, esas olarak otonomik etkilerine bağlıdır. Psikotrop ilaçların tıbbi hastalıklarda kullanımında, acil ani ve fatal olabilmesi açısından özelliklere kalp üzerine etkisi dikkate alınmalıdır. Bu etkiler ilgili ilaçlar anlatılırken daha ayrıntılı anlatılacaktır. Nöroleptiklerin kardiyak yan etkileri açısından en fazla tiordidazin üzerinde durulmuştur. Bu ilacın ventriküler repolarizasyon yapıcı etkisi, kalp hastalarında kullanımında dikkate alınmalıdır. Yüksek anti-psikotik potansiyeli olup, düşük antikolinergik yan etkileri olan nöroleptikler, klasik kullanım dozlarında kalp üzerinde ani ve fatal yan etkiler yapmazlar. Trisiklik antidepresanların kullanımında, kalp iletiminin azalabileceği ve yakın hastalarda kalp bloğunun gelişebileceği dikkat edilmesi gereken en önemli hususdur. Trisikliklerin bazılarında (imipramin), standard dozlarda da kindin-denzeri antiaritmik etkilerin ortaya çıkabileceği

bildirilmiştir(). Trisiklik antidepresanlar veya lityum kullanımı ile (hastalıklı) sinus sendromu riski artar. Sinus sendromu olanlarda veya iletici bozukluğu olan hastalarda klinik psikiyatrik durum hızlı ve yoğun antidepresif tedaviyi gerektiriyorsa (intihar riski) ECT alternatif tedavi olarak düşünülebilir. Böyle hastalarda, trisiklik antidepresan uygulanması öncesinde profilaktik olarak kardiyak "pace maker" da denenmiştir. Trisiklik antidepresanların, myokard üzerine negatif inotropik etkiler olduğu ve bu etkinin konjestif kalp hastalığını olumsuz yönde etkileyeceği bilinmelidir.

Trisiklik antidepresanları, MAOI ve antikolinergik etkileri yüksek antipsikotik ilaçların (fenotiazinler gibi) ortostatik hipotansiyon yapmaları, tıbbi hastalarda ve özellikle kardiyak ya da serebral dolaşım bozukluğu olan ya da genel olarak dolaşım ve ortostatik sorunları olan hastalarda önemli bir yan etkidir. Böyle durumlarda antikolinergik (yan) etkileri daha az olan nöroleptikler tercih edilmelidir. Antidepresif ilaçlardan, nortriptilinin ortostatik (yan) etkisi en az olduğu belirtilmiştir.

Akciğer hastalığı olan ya da bronşların tıkalı olduğu durumlarda, nöroleptikler solunum merkezini deprese ettikleri dikkate alınmalıdır. Pulmoner hastalığı olan bir hastada ortaya çıkan ajitasyonda, hava yolunun açık olduğunda emilin olmadan nöroleptik vermemelidir. Bu çerçevede obezite-hipovantilyasyon sendromunda nöroleptik kullanımı fatal sorunlara yol açabilir. Nöroleptiklerin trankilizanlar, barbitüratlar, hipnotikler veya opium türevleri ile birlikte kullanımında; solunum depresyonu risk ve şiddeti artar. Bazı hastalarda klorpromazin ve MAOI'leri kullanımının astımata atığı alevlendirebildiği belirtilmiştir.

Nöroleptikler ve antidepresanların antikolinergik etkileri sonucu, detrusor kasının kontraksiyonunu inhibe ettiği ve üriner retansiyon gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Prostat hipertrofisi olan erkeklerde, üretral geçiş bozulduğu hastalarda bu önemli bir sorun yaratmaktadır. Burada da nöroleptik ilaçlardan antikolinergik etkileri daha az olanlar tercih edilmelidir. Kolinergik bir ajan olan betanekol'un üriner retansiyonu çözebildiği deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak, obstrüksiyon olduğu bir hastada detrusor kasının kolinergik uyarılması ruptüre yol açabilmektedir. Bu nedenle, antikolinergik, yan etkisi gidermek için kolinergik uyarıcı ilaçlar kullanılmamalıdır. Böyle ürotojik sorunu olan hastada, major depresyon tedavisine dönük olarak veya sürdürüm tedavisinde trisiklik antidepresan kullanımı gerekli ise, prostat hipertrofisinin (cerrahi) tedavisine yönelmelidir. Çünkü E.C.T. ya da MAOI leri nüksleri önlemede etkili olmamaktadır.

Psikotrop ilaçların bilinen gastroentestinal yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı,kabızlık, birçok gastroentestinal sistem hastalıklarında bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Kserostomia veya ağız kuruması dış çürüklerinin gelişimini kolaylaştırır. Bazı durumlarda bunun engellenmesi için kolinergik stimulan ilaçlar (betanekol, fisostigmin) geçici olarak kullanılabilir.

Geriatrik hastalarda psikotrop ilaçları kullanırken yukarıdaki yan etkiler çok daha dikkatle izlenmeli ve bu hastalarda merkezi antikolinergik sendrom gelişme riskinin fazla olduğu dikkate alınmalıdır. Genel bir kural olarak geriatrik hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalı ve doz artırımı daha yavaş yapılmalıdır. Delirium gelişimini kolaylaştırabilecek psikotropolar (barbitüratlar) çok dikkate kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda organik beyin sendromu insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda depresyonun klasik görünümü değil, ağrı ve değişik çoğul somatik yakınmalar ya da psödodemens şeklinde kendini gösterebileceği dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda, ilaçların klinik etki potansiyelinin azalabileceği, toksik yan etki riskinin ise arttığı bilinmelidir. Gastroentestinal mobilite azaldığı için, ilaçların emilim hızı azalır. Vücut yağ oranının artışına paralel olarak ilacın dağılım oranı değişir. Lityum dışındaki tüm psikotrop ilaçlar yağda çözümlüdür ve bu oranda dağılırlar. Ayrıca yaş ile plazma albumin azalır ve buna paralel olarak lityum dışındaki bütün psikotrop ilaçların protein bağlama kinetiği azalır ki bu da toksik yan etki riskini artırır.

Yaşlılarda benzodiazepinlerin klerans azalması ile bağlantılı olarak, yarı yaşam süreleri artmaktadır. Bu nedenle idame dozu düşük tutul-

malı ve aktif metaboliti olmayan ilaçlar tercih edilmelidir. Genel olarak benzodiazepinlerin yaşlılarda beyin fonksiyonlarını azaltıcı yönde etki ettikleri dikkate alınmalıdır.

Yaşlı hastalarda kronik nöroleptik kullanımı osteoporozu artırır. Yaşlı hastalarda delirium tedavisinde antikolinerjik yan etkileri az ve periferik alfa-adrenerjik blokaj etkileri az olan nöroleptikler (Haloperidol) tercih edilmelidir. Böyle hastalarda ajitasyon ve konfüzyon şiddetine göre düşük doz ile (1-2 mg) başlanır ve doz yavaş artırılır. İdame dozu daha düşük tutulur.

İlaç Etkileşimleri

İlaç etkileşimleri esas olarak iki şekilde olur. 1) Farmakokinetik etkileşim. Bir ilacın, bir diğer ilacın emilim, dağılım, metabolizma veya atılımını etkilemesi. 2) Farmakodinamik etkileşim. Bir ilacın farmakolojik özelliklerinin diğer (birincil) ilacın farmakolojik etkisini artırması veya azalması anlamıdır. Bu etki ve eylem ilacın terapötik etkisi doğrultusunda olabileceği gibi, yan etkilerine bağlı da olabilir.

Bazı ilaçlar psikotrop ilaçların etkisini, emilim başlamadan önce doğrudan gastroentestinal sistemin ilk aşamasında bozarlar. bunun klasik örneği alüminyum hidroksit jeli gibi koloidal antasidlerin klorpromazinin tutulmasını, adsorbe etmesi ve böylece emilebilmesini engellemesi halidir. Bu tür adsorpsiyon kolestramin ve kaolin içeren maddelerle de olur. Bu ortamlar fenotiazinler ve trisiklik antidepressanların emilimini bozar. Antikolinerjik ve benzer özellikleri nedeniyle midenin boşaltımını geciktiren ilaçlar, nöroleptiklerin veya trisiklik antidepressanların midede (asidik) parçalanmasını artırır. Antiparkinson ilaçlar bu gruba örnektir. Antispazmotikler, genel olarak semptomimetik ajanlar bu grup ilaçlardır. Trisiklikler ile nöroleptiklerin birlikte kullanımı da daha az oranda olmakla birlikte benzer yönde etkileşimde bulunurlar. Benzer şekilde, antikolinerjik etkili psikotrop ilaç kullanımı, sulfanamid veya fenilbutazon gibi non-psikiyatrik ilaçların midede parçalanmasını hızlandırır.

Böyle durumlarda trisiklik antidepressanları kullanmak gerektiğinde, daha düşük dozlarda kullanılmalı ve doz ayarı protrombin zamanı kontrolüne göre yapılmalıdır. Nöroleptikler ve trisiklik antidepressanlar aynı hepatik sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilirler. Böylece, birbirlerinin metabolizmasını engelleyerek, beklenenden daha fazla ilaç birikimine yol açarlar.

Bir diğer farmakokinetik etkileşim şeklinde ise, bir ilacın, bir diğer ilacın etki ve eylem odağına geçişini engellemesi veya geciktirmesidir. Örneğin, klorpromazin ve trisiklik antidepressanlar, bazı antihipertansif ilaçların (guanetidin) adrenerjik, presinaptik uçlarda tutulmasını bloke ederler. Böylece antihipertansif potansiyel azalır ve hatta tersine döner. Kloridin, metildopa, betanidin de aynı şekilde etkilenebilir.

Metabolizma düzeyinde etkileşim açısından, barbitüratlar, meprobamat alkol ve kısmen de nikotin'in karaciğer enzimlerine etkisi bilinmektedir. Sigara içen hastalarda, amaçlanan etkiyi sağlamak için daha yüksek dozda psikotrop gerekli olmaktadır. Diğer taraftan bazı ilaçlar ise metabolizmada rolü olan enzimleri inhibe ederler (metifenidat'ın hidroksilat enzimlerini inhibe etmesi). Bu durumda trisikliklerin kullanımı ve bunların aktif metabolitleri çok yüksek düzeylerde birikirler. Metifenidat benzeri bu etki barbitüratlar, difenilhidantoin, primidon ve oral antikoagulanlarda da sözkonusudur. Trisiklik antidepressanları da benzer şekilde antikoagulanların metabolizmasını inhibe ederler.

Non-hepatik metabolizma, özellikle MAOI'lerinin kullanımında önemlidir. MAO inhibitörleri uygulanınca, tiramin içeren yiyeceklerle verilen tehlikeli pressör yanıtları, epinefrin, amfetamin, metaraminol ve fenilefrin ile de ortaya çıkar. Fenilefrin içeren nazal dekonjestan ilaçları kullanırken bu durum uyarılmalıdır. MAOI, monoaminoksidaz enziminin sentezini inhibe ederler ve bu farmakolojik etkileşim, MAOI'nin bırakılmasından sonraki 2 hafta boyunca devam eder.

Birçok psikotrop ilaç karaciğerde metabolize olduğunda, metabo-

lik (yan) ürünlerin böbrekten suzulumu önemli sorun yaratmaz. Ancak litiumda esas atılım böbrek yoluyla olduğundan, böbrek işlevinin dikkate alınması yaşamsal önem taşır. Tiiazid grubu diüretikler, sodyumun proksimal tubulustardan yeniden emilimini arttırdıkları için, litium üzerine de aynı şekilde etki ederler, böylece litiumun böbrekten atılımını azaltırlar. Bu da litium zehirlenmesi riskini artırır. Bu nedenle, tiiazid tedavisinin başlangıcında, litium tedavisine ara verilmelidir. Tiiazid tedavisi dengelenince, litium yeniden bağlanabilir. ancak bu durumda kan düzeyi sürekli kontrol edilmelidir. Burada genel kural tiiazid alınımı altında, tiiazid alınmadığı döneme kıyasla, litium dozunun ortalama yarısına azaltılması ile aynı kan düzeyine ulaşıldığı ilkesidir.

Çoğul psikotrop ilaç kullanımı ile ortaya çıkan en yaygın merkezi farmakodinamik etkileşim aşırı sedasyon ve merkezi sinir sistemi depresyonudur. Merkezi antikolinerjik sendrom psikotrop ilaç etkileşimine ilişkin bir diğer yan etkidir.

PSIKOTROP İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

Psikotrop ilaçlar ciddi tıbbi yan etkileri vardır. Bu (yan) etkiler sağlıklı yetişkin insanlarda sıklıkla tolere edilebilirler. Ancak tıbbi hastalığı olan kişilerde riskli sonuçlar doğurabilirler. Tıbbi hastalarda psikotrop ilaç kullanımı ile (genel psikiyatri hastalara kıyasla) daha fazla letal sonuçlar bildirilmiştir. Tıbbi hastalığa göre bu yan etkileri ve tıbbi-psikiyatrik etkileşimleri bilmek, doğru ilaç seçimi ve doz ayarlanmasında çok önemli dir.

Köknel, Psikotrop ilaçların yan etkilerini 15. grubda sistemli bir şekilde tanımlamaktadır : Norvejetatif, s.sistemine etki, ruhsal belirtiler, iç salgı bezleri, kalp-damar sistemi, solunum sistemi, göz belirtileri, idrar yolları, karaciğer ve safra yolları, kan, alerjik belirtiler, karışık, inişhar, ani ölüm, bağımlılık. Bu yan etkileri tıbbi hastalarda organlara göre inceleyelim.

Psikotrop ilaçların bilinen genel yan etkileri şemada özetlenmiştir:

Psikotrop İlaçların Yan Etkileri

Organ sistemi	Etkiler	İlaçlar
Gastrointestinal	Bulantı ve kusma Kabalık Paralitik İleus Kilo artımı	Antipsikotikler Fenotiazinler ve trisiklikler Fenotiazinler + trisiklikler + antiparkinson ilaçlar Antipsikotikler, trisiklikler
Kardiyovasküler	Hipotansiyon Hipertansiyon	Fenotiazinler, trisiklikler, MAO inhibitörleri MAO inhibitörleri + adrenorjik uyarcular (tiramin, amfetamin, epinefrin, norepinefrin, L-dopa)
Otonomik	Antikolinerjik ağız kuruluğu, uriner retansiyon göz akomodasyon azalması Aşırı perspirasyon	Antipsikotikler, trisiklikler Fenotiazinler, trisiklikler, benzodiazepinler
Hepatik	Metabolik enzimlerin indüksiyonu Toksik etkiler Kolestaz Hepatoksisite	Barbitüratlar, haloperidol(?) Fenotiazinler(özellikle klorpromazin), trisiklikler MAO inhibitörleri
Organ Sistemi Dermatolojik	Etkiler Deride dök. Işığa hassasiyet	İlaçlar Tüm psikotropolar Fenotiazinler(özellikle klorpromazin)
Pigmentasyon		
Nörolojik	Ekstrapiramidal reaksiyonlar Parkinson sendromu Akut distoni Akatizi Tardiv diskinezi	Antipsikotikler
Oftalmolojik	Lens pigmentasyonu	Fenotiazinler (özellikle klorpromazin ve tiaridazin)

	Retinopait(pigmenter)	Tioridazin
Endokrinolojik	Amenore Galaktore ve jinekomastr	Antipsikotikler
Hematolojik	Lökopeni ve agranulositoz Lokositoz	Antipsikotikler Lityum

Psikotrop ilaçların major yan etkileri

Birçok psikotrop ilacın yan etkileri esas olarak kimyasal iletilci reseptör blokajı ile ilgilidir. Bu blokaj muskarinik, histamin-1, alfa-1 adrenerjik ve alfa-2 adrenerjik reseptörlerde ortaya çıkar. Buna ilişkin klinik yan etkiler şöyle sınıflandırılabilir:

Reseptör blokajı etkisi Muskarinik reseptörlerin blokajı	Klinik etkileri -ağı kuruluğu -sinuzal taşikardi -kabalık -üriner retansiyon -bellek bozukluğu -görmeye bulanıklık
H ₁ reseptörlerinin blokajı	-merkezi depresif etkinin artması -sedasyon, baş dönmesi -iştah artması, - kilo artımı -hipotansiyon
β ₁ reseptörlerin blokajı	postüral hipotansiyon -refleks taşikardi -prazosin (miripres) in adrenerjik antihipertansif etkisinin artması
α ₂ -adrenerjik reseptörlerin blokajı	-Klonidin ve α metildopanın antihipertansif etkilerinin engellenmesi

Antikolinerjik

Psikotrop ilaçların önemli yan etkilerinin başında antikolinerjik etkiler gelir. Bu yan etkiler muskarinik reseptörleri bloke eden ilaçlarda belirgindir. Muskarinik reseptörleri şu ya da bu ölçüde bloke eden bu ilaçlar birlikte kullanıldığında, antikolinerjik yan etkiler daha da artar (sinerjistik etki). Örneğin psikotik depresyonlu bir hastada antidepresan + antipsikotik + antikolinerjik ilaç kullanımı, antikolinerjik yan etkileri ileri ölçüde artırır ve merkezi antikolinerjik sendrom riski artar. Bu nedenlerle örneğin bir psikotik tablonun tedavisinde çoğul nöroleptik kullanmanın klinik olarak endike olmamasının yanında potansiyel riski artar.

Muskarinik asetikolin reseptörlerini bloke ederek antikolinerjik yan etki ortaya çıkarma potansiyeli çeşitli psikotrop ilaçlara göre bir eksen üzerinde düşünülebilir. Atropinde bu etkiyi 48 olarak düşünürsek diğer ilaçlarda bu antikolinerjik (yan) etkileri şu şekilde sınıflandırılabilir:

Antidepresanlar:		
Trazodon	- + 0.0003	Antikolinerjik (yan) etki
Maprofilin	- + 0.2	
Desipramin	- + 0.5	
Nortriptilin	- + 0.7	
Doxepin	- + 1.3	
Trimipramin	- + 1.7	
Klomipramin	- + 2.7	
Protriptilin	- + 4.0	
Amitriptilin	- + 5.5	

Antipsikotikler:

Haloperidol	- + 0.0042	Antikolinerjik (yan) etki
Flufenazin	- + 0.053	
Trifluoperazin	- + 0.15	
Proklosperazin	- + 0.18	
Loksapin	- + 0.22	
Mesosidazine	- + 1.4	
Klorpromazine	- + 1.4	
Tioridazin	- + 5.6	

Monoamin oksidaz inhibitörlerinde (MAOI) ise pratik olarak antikolinerjik etkileri yoktur.

Merkezi Sinir Sistemi Depresyonu

Psikotrop ilaçların merkezi yan etkilerinin en önemlilerinden birisi de merkezi sinir sistemi depresyonudur. Alkol ve benzeri diğer M.S.S. depresif ilaçlarla birlikte alınınca bu yan etki sinerjistik yönde daha da artar. Sedatif (yan) etkinin istenilen etki mi yoksa istenmeyen bir komplikasyon mu olduğu klinik duruma göre değişir.

Ortostatik hipotansiyon

Psikotrop ilaç kullanımında ortostatik hipotansiyon önemli bir yan etkidir. Tıbbi hastalıklarda bu daha da ciddi sonuçlara yolaçabilir. İleri yaş ve kardiyovasküler hastalık durumunda ya da tedavi öncesi ortostatik hipotansiyon tanımlayanlarda bu açıdan dikkatli olunmalı. Tedavi öncesi ortostatik kan basıncı farkı 15 mmHg veya daha yukarıya olan hastalarda ciddi tıbbi sorunlar ortaya çıkar.

Trisiklik antidepresif ilaç kullanan hastaların % 5-20'sinde ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar. Imipramin'in bu açıdan güçlü ortostatik hipotansiyon ortaya çıkardığı belirtilmiştir, nortriptilin ve buspirone da bu yan etki riski az olduğu bildirilmiştir. Klorpromazin benzeri yatıştırıcı etkisi güçlü ilaçlarda ortostazis ortaya çıkma riski fazladır. Yüksek potent nöroleptiklerde hipotansiyon çok seyrektrir. MAOI leri hafif-orta düzeyde ortostatik hipotansiyona sebep olurlar. Bu ilaçlarla ciddi hipotansiyon de bildirilmiştir (ilaç etkileşimleri).

Kardiyak Etkiler

A. İleti bozuklukları

İleti bozuklukları özellikle antidepresif ilaçlarda önemli bir yan etkidir. Hızlı doz arttırımı ve yüksek trisiklik antidepresif dozlar bu riski artırır. İntraventriküler kardiyak ileti bozukluğu (ikinci ve üçüncü derece A-V blok, yandal bloku) olan hastalarda bu risk artar ve ciddi sorunlar ortaya çıkabilir. Genel olarak doxepin dahil tüm trisiklik antidepresanlar kardiyak iletiyi geciktirirler. Trisiklik antidepresif ilaç alan hastaların EKG'sinde PR, QRS ve QTc aralarında uzama ve T dalgalarında düzleşme bildirilmiştir. Kardiyak hastalarda nöroleptik ve trisiklik antidepresan kullanımı ile ilgili, ileti uzamasına bağlı ölümler bildirilmiştir. Burada kardiyak ileti sisteminin H-V kısmını oluşturan, His bundle'ından Purkinje sistemine geçiş iletilisinde gecikme olmaktadır.

Trisiklik antidepresanlar, kinidin, procainamid, disopiramid, lidokain gibi tip 1 antiaritmiklerdir. Aslında trisikliklerin aritmojenik etkisi bu ilaçlardan daha fazla değildir. Trisiklikler tedavi edici dozlarda kinidin gibi ventriküler ektopiyi azaltıcı yönde etki ederler. Eğer trisiklit antidepresanları uygulanacaksa, diğer tip 1 antiaritmiklerin dozu azaltılmalıdır.

Klinik uygulamada konsültasyon-lijasyon psikiyatrist 50 yaşın üstünde olan ve kalp hastalığı tanımlayan her hastada, antidepresif ilaç tedavisine geçmeden önce EKG kontrolü yaptırılmalı. Eğer EKG de intraventriküler ileti bozukluğu saptanırsa, trisiklik uygulamasını kalp monitörü altında yapılmalı ve genel olarak düşük dozda başlanıp doz arttırımı yavaş yapılmalı. Bu yan etkilerin ciddi olabileceği düşünülürse, kardiyolog kontrolü altında alternatif seçenek olarak ECT uygulanabilir veya heterosiklik

antidepresanlar kullanılır. MAOI ve lityum ile de az da olsa ileti bozuklukları bildirilmiştir. Lityum atrial iletiyi etkiler ve lityum kullanımında ortaya çıkan aritmiler, atrialdir. Lityum ayrıca EKG de nonspesifik T dalga değişikliklerine yolaçabilir.

B. Negatif inotropik etkiler

Antidepresif veya antipsikotik ilaçlarla kayda değer negatif inotropik etkiler görülmez. İmipramin veya doxepin tedavisi ile kalp kası fonksiyonunda bozulma bildirilmemiştir. Hatta kalp pompalama işlemi yeterli hastalarda bile trisiklik kullanımı ile ciddi yan etki bildirilmemiştir.

MAOI inhibitörleri ve diyet

Tiramin, MAOI leri ile etkileşime geçince fatal olabilecek hipertansif krize yol açar. MAOI inhibitörleri, mitokondrial monoaminleri geri dönüşümsüz şekilde inhibe ederler. MAOI inhibitörleri alan bir hasta, tiramin içeren yiyecekler yerse, katekolamin deşarjı ciddi hipertansif krize neden olur. Bu tür hipertansif krizler 5 mg'lık intravenöz fenolamin ile tedavi edilebilir. MAOI alan hastalar tiramin içeren yiyecekler (peynir, fasulye, bira, karaciğer...) almamalıdır.

Tıbbi hastalarda psikotrop ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri mutlaka dikkate alınmalıdır. Klinik olarak önemli (psikotrop) ilaç etkileşimleri şunlardır.

İlaç etkileşimi

Benzodiazepinler(+)(BZ)

- alkol ve diğer MS depressanları
- akut alkol alınımı
- kronik alkol kullanımı
- antiasidler
- *. simetidin
- *. isoniazid
- *. oral kontraseptifler
- rifampin

(*Alprazolam, oksazepam, lorazepam hariç)

Etki

- MSS depresyonunda artma
- Benzodiazepin düzeyinde artma
- BZ düzeyinde azalma
- BZ etkinliğinde azalma
- BZ düzeyinde artma
- BZ düzeyinde artma
- BZ düzeyinde artma
- BZ düzeyinde azalma

İlaç etkileşimi

Trisiklik antidepresanlar(+)

- Alkol
- Antikolinergikler
- Antihipertansifler (guanetidin, klonidin)
- Antipsikotikler
- Benzodiazepinler
- Tip I Antiaritmikler (dizopiramid, lidokain, kinidin, prokainamid)
- liotironin

Etki

- MSS depresyonunda artma
- Antikolinergik etkide artma
- hipertansiyonda artma
- Kan trisiklik düzeyinde artma
- MSS inhibisyonunda artma
- Kardiyak ileti gecikmesi
- Antidepresif etkide artma

İlaç etkileşimi

MAOI(+)

- meperidine
- fenotiazinler
- tiramin
- sempatomimetik ilaçlar (ampfetamin, kokain, dopamin, efedrin, epinefrin, norepinefrin, fenüefrin)

Etki

- nöroleptik malign sendromu benzeri tablo
- hipotansiyon
- potansiyel hipertansif kriz
- potansiyel hipertansif kriz

İlaç etkileşimi

Antipsikotikler(+)

- alkol
- amfetamin
- antasid
- antikolinergikler
- **-antihipertansifler
- barbitüratlar

Etki

- MSS ne depresif etkide artma
- etkiyi azaltma
- nöroleptik emülümünde azalma
- antikolinergik etkide artma
- hipotansiyon
- nöroleptik düzeyinde azalma

- **- epinefrin
- levodopa
- trisiklik antidepresanlar
- *Fenotiazinler(+)(klorpromazin, tioridazin, mezosidazin)

- hipotansiyon
- etkiyi azaltma
- trisiklik plazma düzeyinde artma

İlaç etkileşimi

Lityum(+)

- asetatolamid
- antipsikotikler
- beta-blokerler
- indometazin
- metildopa
- potasyum iodyür
- prostaglandin inhibitörleri (indometazin, fenübutazon, piroksikan)
- tetrasiklin
- tiazid diüretikleri

Etki

- Lityum düzeyinde azalma
- nötrotoksistede artma
- tremorda azalma
- lityum düzeyinde artma
- iyum zehirlenmesi
- hipotroid etkide artma
- lityum düzeyinde artma
- lityum düzeyinde artma
- lityum düzeyinde artma

Psikotrop ilaçları kullanırken, bu ilaçların etki mekanizması, hangi psikiyatrik sendromlarda kullanıldıkları, uygun tedavi dozu ve yaygın yan etkileri bilinmelidir.

Bu ilaçların nöropsikofarmakolojisindeki temel ilkeleri anlamak için kısaca nöronlar arası iletişimi ve sinir sisteminde bilgi akışını ele alalım. Bir sinir hücresi bir uçundan diğer ucuna bilgi akışı elektriksel depolarizasyon ile olur. Ancak sinir hücreleri arasındaki bilgi akışı ise ayrı bir mekanizma ile olur. Elektriksel depolarizasyon sinir ucuna ulaştınca, bir kimyasal "nörotransmitter"ler komşu nöronların elektriksel faaliyetini nörondaki belirli reseptörlerle etkileşime geçer. Böylece nöronlar arası bilgi akışı kimyasal mesajlarla aktarılır. Bunlara "kimyasal ileticiler" denir. Bu kimyasal "nörotransmitter"ler komşu nöronların elektriksel faaliyetini artırarak veya azaltarak belirli etkiler yaparlar. Birçok sinaptik bağlantısı içinde, her nöron belirli tip kimyasal iletici kullanır. Bu kimyasal ileticinin nöron için belirli bir özdesimi vardır. Sonuçta, nöronun belirli bir kimyasal ileticiyi sentez etme, saklama, kullanma için belirli mekanizmaları vardır. Aynı kimyasal ileticileri kullanan nöron grupları genellikle merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerini innerve ederler. Böylece o bölgenin işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır. Örneğin, hareket düzenlenmesinde rol alan korpus striatum "dopaminerjik" nöronlardan zengindir. Bu dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon Parkinson hastalığına yol açan kimyasal ileticilerin sayısı sınırlı olduğu için, belirli ileticileri kullanan nöronlar beyinde çeşitli işlevleri yürütürler. Böylece dopaminerjik nöronlar sadece korpus striatumdaki hareket merkezini düzenlemekle kalmazlar, limbik bölgedeki emosyonel ve hipotalamusdaki hipofizer salgının düzenlenmesinde de değişik ölçülerde rol alırlar. Kuşkusuz kimyasal ileticilerin birbirleri arasında karmaşık etkileşimler vardır.

Psikotrop ilaçlar etki ve eylemlerini esas olarak nöronal iletiyi düzenleyen belirli kimyasal süreçleri etkileyerek ortaya koyarlar.

Böylece kimyasal ileticileri etkileyen çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçların etki şekilleri şu alt gruplara ayrılabilir:

- A. Kimyasal iletici etkisini azaltıcı yönde
 - 1) Belirtili bir enzimi sentez aşamasında inhibe etme (alfa-metil-dopa)
 - 2) Nöronun belirli bir kimyasal ileticiyi depolama etkisini azaltma
 - 3) Komşu nöronların reseptörlerini bloke ederek (post-sinaptik reseptör blokajı) kimyasal mesaj geçişini engellemek.

- B. Nöronal geçişi arttırıcı yönde etki şekilleri
 - 1) Kimyasal iletici depolarını boşaltarak (amfetamin).
 - 2) Kimyasal ileticiyi etkisiz hale getiren süreçleri engelleyerek (desipramin, norpramin)
 - 3) Kimyasal iletici reseptörlerini doğrudan uyurarak (alfa-bromokriptin).

Trisiklik antidepresanlarının etki mekanizması esas olarak, norepinefrin ve/veya serotonin sinir uçlarında, bu ileticilerin sinaptik aralıktan

geri alınımını inhibe etmeleri ile. Böylece bu ilaçlar beyinde bu nöronların salgıladığı biyojenik aminlerin etkilerini artırır, etki süresini uzatır. Antipsikotik ilaçların (nöroleptikler) etki eylemi ise esas olarak postsinaptik reseptör blokajı yapılarına dayanır. Öncelikle dopamin reseptörlerini bloke ederler.

Bipolar affektif hastalık tedavî ve profilaksisinde etkili olan litium bir alkalik toprak metali olup genellikle litium karbonat şeklinde verilir, mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Sinir membranında sodyum pompası, sodyuma göre litiumu hücre dışına çıkarmakta daha yetersizdir. Böylece litium sinir hücreleri içinde birikir, bu da hücrelerin elektroizyolojik özelliklerini değiştirir. Ayrıca litium sinir uçlarında salgılanan biyojenik aminlerin (geri alınımı) etkisizleştirilmesini güçlendirir. Belirli reseptörler arası bilgi akışını azaltır. Psikofarmakolojik ilaçların etki mekanizması aynı şekilde yan etkilerinin mekanizmasını oluşturur.

Tıbbi Hastalarda Nöroleptik Kullanımı

Anti-psikotik ilaçların nörolojik, endokrin, dermatolojik, hematolojik ve sistemik bir dizi yan etkileri vardır. Bu yan etkileri klinik kullanım yönünden ekstrapiramidal ve antikolinerjik şekilde iki alt grupta sınıflamak ve bunları bir eksen üzerinde düşünmek mümkündür. Tıbbi hastalarda nöroleptik seçimini esas olarak bu yan etki profillerine ve ilaç etkileşim alanlarına göre yapılır. Tıbbi hastalarda nöroleptik kullanımında ilacın klinik etkisi yanında, hatta sıklıkla bundan önce yan etkilerini dikkate almak gerekir. Bu nedenle iki-üçlü eksen biçiminde sınıflanmaya (Koknel) uygun ilaç seçimi öncelik taşır.

Haloperidol, tioteksan, flufenazin, trifluoperazin ve perfenazin grubu nöroleptiklere yüksek anti-psikotik potansiyel nöroleptikler denir ve bunların ekstrapiramidal yan etkileri ön planda olup (akut distoni, rijidite, parkinsonizm) antikolinerjik ve ortostatik hipotansiyon yapıcı yan etkileri çok azdır. Bu grup ilaçların kısa süreli ve orta dozda kullanımı tıbbi hastalarda ciddi sorunlar yaratmazlar. Ancak uzun süreli kullanım ile tardiv diskinezi riski artar. Ayrıca özellikle yağlı tübül hastalarda bu grup nöroleptiklerle parkinsonizm tablosu (rijidite, statik tremor, bradikinezi, dişli çark) daha çabuk gelişir. Özellikle ilk kez nöroleptik alacak olan hastalarda genel psikiyatri uygulamasına kıyasla daha düşük dozda başlanmalı ve EPS yönünden hastayı izlemeyi. Genel tıbbi uygulamada, acil durumlarda haloperidol i.v. uygulamaları, hızlı trankeilizasyon ve yaygın uzun süreli yan etki gelişimi sisteminin az olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Klorpromazin ve tiordiazinin prototip olduğu ikinci grup nöroleptiklerde ile ekstrapiramidal yan etki ortaya çıkarma riski en az olup, antikolinerjik yan etkileri çok güçlüdür. Genel antikolinerjik yan etkileri yanında, güçlü ortostatik hipotansiyon yapmaları, bu grup ilaçların tıbbi hastalarda ve geriatrik hastalarda kullanımında dikkat edilmesi gereken esas noktalar. Klorpromazin kullanımı ile ortostatik hipotansiyon yanında, güçlü sedasyon yaparlar, koestatik sarılık ve ışığa duyarlılık gelişimini kolaylaştırırlar. Tiordiazin de antikolinerjik etkiler yanında, 600 ya da 800 mg günlük dozlarında retinopati yapabildiği belirtilmiştir. Tüm nöroleptiklerde belirli ölçülerde cinsel işlev bozukluğu şeklinde yan etki görülebilir. Antikolinerjik potansiyeli yüksek olanlarda ve özellikle tiordiazin de erkeklerde ereksiyon ve ejakulasyon güçlüğü daha sık bildirilmiştir.

Nöroleptiklerin ayrıca etki ve eylem mekanizmaları ile ilişkili (anti-dopaminerjik post-sinaptik reseptör blokajı) olarak galaktore (prolaktin artışı) ve agranulositoz (özellikle klozapin kullanımı ile) yapıcı yan etkileri vardır.

Nöroleptikler kardiyak ileti hızını etkilerler. EKG'de PR ve QT aralıklarında artma ve T-dalgalarında düzleşme bildirilmiştir. Tip I anti-aritmik ilaçlarla sinerjik etki ederler. Ancak kardiyak yan etkileri ciddi klinik sorun yaratmazlar. Fenotiazinler ise guanezidinin antihipertansif etkisini bloke edici yönde etki ederler.

Oral hipoglisemik ilaçlar almakta olan diyabet hastalarında klorpromazin ile kan şekeri ayarlanmasında güçlükler ortaya çıktığı bildiril-

miştir. Akut kafa travması olan (ajite) hastalarda, merkezi solunum depresyonu riski açısından, nöroleptiklerden sakınılmalıdır. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda nöroleptiklerin solunum depresyonu ve solunum diskineziyi yapıcı etkisi dikkate alınmalıdır.

Yaşlı hastalarda fenotiazin kullanımı ile, antiüretik hormonda artış ve hiponatremi bildirilmiştir.

Nöroleptikler iproniazid veya anti-tbc ilaç izoniazid gibi diğer MAOI'leri ile birlikte kullanımı karaciğer ve merkezi sinir sisteminde toksik tablo gelişimine yol açabilir. Nöroleptikler, narkotikler, epinefrin ve anesteziyelerle birlikte kullanılıncsa, hipotansif yan etkileri artar. Genel olarak narkotikler ve barbitüratlarla beraber kullanımı sedatif (yan) etkiye artış yapar.

Fenotiazinler, trisiklikler ve propranololun kan düzeylerini artırır. Barbitüratlar, griseofulvin, fenilbutazon, karbamazepin ve barbitürat olmayan hipnotikler, nöroleptiklerin metabolizmasını hızlandırarak kan düzeylerini azaltırlar. MAOI, trisiklikler, disulfiram ve alozominofor ile nöroleptik düzeylerinde artışa sebep olurlar. nöroleptiklerin hepsi, L-dopa ve bromokriptinin antiparkinsonien etkilerini antagonize ederler.

Nöroleptik ilaçlar, geni tip uygulamasında özellikle tıbbi-psikiyatrik acil olgularda sıklıkla kullanılırlar. Ajitasyon, psikotik davranış ve delirium bu alanda en sık uygulanım alanlarıdır. Genel olarak organik beyin sendromlarında etki ilaç olarak kullanılabilir. Etiyoloji ne olursa olsun psikotik dekompanasyonda uygulanır. Ayrıca düşük dozlarda anksiyolitik amaçlı kullanılırlar. Özellikle madde kullanım bozukluğu olan olgularda, benzodiazepinlerin bağımlılık yapıcı etkileri dikkate alınarak tercih edilirler. Ajite depresyon, mani, psikotik anksiyete, agresif davranışlar diğer kullanım alanlarıdır. Tıbbi hastalarda ortaya çıkan ajitasyon vakalarında, gerek hastanın klinik uyumu ve gerekse servis düzeni açısından hızlı müdahale gerekir. Ayrıca bu servislere yapısı bu hastaların kendilerine ve çevrelerine zarar vermesini engelleyecek şekilde yapılandırılmamıştır. Bu olgularda ilke olarak kendi servislere çabuk müdahaleyi benimsemek gerekir. Bazı olguların ise tıbbi-psikiyatrik liyazyon servisine (geçici) nakli gerekebilir.

Ajite tıbbi-psikiyatrik olgularda haloperidol en sık uygulanan nöroleptiktir. Bu gerçeğe 2-5 mg dozlarla başlayıp (p.o., i.m.), 1-2 saatte bu uygulama, yeterli sedasyon sağlanıncaya kadar tekrarlanır. Haloperidol bu olgularda i.v. de uygulanabilir. Bu uygulama yavaş yapılmalı ve dakikada 1 mg. dozunu aşmamalıdır. Tıbbi psikiyatrik acil olgularda ve özellikle yoğun bakım hastalarında klorpromazinden sakınmak gerekir (ani hipotansiyon). Daha düşük dozlarla ise (50-150 mg) uzun süre kullanılabilir. Ancak bu ilaç sedatif etkilerinin yanında antiemetik amaçlı da kullanılır (kemoterapi'de).

Nöroleptik kullanımı ile özellikle ilk kez bu ilaçları alan hastalarda ve genel olarak tıbbi hastalarda daha çabuk olma üzere EPS gelişir. Bazı olgularda ilk uygulama ile bazılarında ise 1-2 gün ve hatta 5-7 günde ortaya çıkabilir. Bu konuda bilinen bir tartışma bu tablonun doz ile ters orantılı ortaya çıktığı düşüncesidir. Ancak tıbbi hastalarda halen klinik olarak yüksek dozlar ancak kısa süreli kullanılırlar. Tercih hızlı trankeilizasyonu takiben mümkün olan en az dozla sürdürülmektir. Bazı yazarlar profilaktik amaçlı ilaç kullanımı ile (difenidramin, benztropin) akut EPS gelişimini engellendiğini belirtmektedirler. Akut EPS durumlarında difenidramin 20-50 mg. veya benztropin 1-2 mg parenteral uygulanır. Gerekli durumlarda benztropin 1-2 mg. 3x1 sürdürülür. Eğer hastanın tıbbi durumu yönünden (prostat hipertrofisi) antikolinerjik etkiler kontrendike ise ya da difenidramin ile sıklıkla görülen sedatif antihistaminik etkiler istenmiyor ise, amantadin bu amaçla kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda amantadin dozu düşük tutulmalı. Amantadin, antikolinerjik yan etkileri olmadığından, antiparkinson amaçlı tercih edilebilir. Ancak bu durumda da toksik delirium gelişimi yönünden gözlemek gerekir.

Nöroleptiklere ilişkin bir diğer yan etki kas rijiditesi ile belirgin katatonî tablosudur. Haloperidol grubu ilaçlarla daha sık görülür ve amantadin, L-dopa veya bromokriptin gibi ilaçlarla tedavi edilirler.

Nöroleptiklerin Doz ve Yan Etki Profilleri

İlaç	Eşdeğer doz (mg)	Sedatif etki	Ekstrapiramidal	Hipotansif	Antikolinergik
Fenotiazinler					
Klorpromazin	100	3	2	3	3
Tioridazin	95	3	1	2	4
Metoridazin	50	3	1	2	3
Flufenazin	2	1	3	1	1
Haloperidol	2	1	3	1	1
Tiotiksen	5	1	2	2	1
Loksapin	15	1	2	1	2
Pimozit	2	1	1	1	1
Klozapin	50	3	1	2	4

0 - hiç yok
1 - hafif
2 - orta
3 - ileri
4 - şiddetli

Tıbbi hastalarda nöroleptik seçimi tıbbi durum ve ilaçlarla etkileşimi dikkate alınarak esas olarak yan etkilerin tipi, şiddeti ve şekline göre yapılır. Bu amaçla akut ajitasyon ve psikoz durumlarında en sıklıkla yüksek potansiyetli olan, antikolinergik ve hipotansif yan etkileri en az olan nöroleptikler (haloperidol) genel psikiyatrik uygulamaya göre daha düşük dozda ve daha yavaş doz arttırımına gidilerek kullanılır. Ancak belirtildiği gibi tüm bu ilaçlarda diğer etkilerin yanında nörotoksik yan etkiler potansiyel yan etkiler olmaktadır. Distoni, parkinsonizm, hipertermi, tardiv diskinezi ve nöroleptik malign sendrom ciddi yan etkiler olmaktadır. Nörotoksik yan etkiler açısından riskli olan hastalarda (akut kafa travması geçiren hastalar, ilaç etkileşimlerinin söz konusu olduğu vakalar, geriatrik hastalar, ileri solunum ve böbrek yetmezliği olan hastalar) daha emniyetli diğer tedavi seçenekleri üzerinde durulmuştur. Nöroleptikler arasında klozapin tardiv diskinezi yapmaması yönünde tercih edilmiştir ancak bu ilaçlarda agranulositoz olguları dikkati çekecek düzeyde sık bildirilmiştir.

Genellikle tıbbi hastalarda düşük doz nöroleptikle başlamak ve 300 mg klorpromazin eşdeğerini aşmamak önerilir. Bu hastalarda EPS nin ortaya çıkma oranının daha fazla olduğu dikkate alınmalı EPS gelişince antiparkinsonian ilaçlar veya antikolinergiklerden sakınmak gerekliyse Amantadin eklenmelidir.

Daha yüksek dozlara çıkmak gerekli olduğu zaman çeşitli seçenekler düşünülmeli. Benzodiazepin eklenmesi bir seçenektir. Ancak yaşlı hastalarda ileri solunum güçlüğü ya da karaciğer yetmezliği olgularında buna başvurmak doğru değildir. EPS, katatonik veya nöroleptik malign sendrom gelişme riski yüksek vakalarda ve nöroleptik dozunun arttırılmasının gerekli olduğu akut ajitasyonel delirium vakalarında, benzodiazepin eklenmesi düşünülebilir. İleri ajite depresyon vakalarında, klinik tıbbi ve psikiyatrik duruma göre, ECT bazen ilk seçenektir. Mani, bipolar affektif bozukluk olgularında nöroleptik + lityum tedavisi zaten standart uygulamadır. Eğer nöroleptiklerden sakınmak isteniyorsa antimanik etkinliği olduğu belirtilen karbamazepin + lityum düşünülebilir. Kendi risk ve kontrendikasyon alanlarını düşünerek, beta-blokerler de anksiyete ve ajitasyon durumlarında diğer seçenekler olarak düşünülebilir. Özellikle akut kafa travması vakalarındaki ajitasyonda nöroleptiklerin santral solunum depresyonu etkisini dikkate alarak beta-blokerler düşünülmelidir (40-60 mg günde). En önemli yan etkiler hipotansiyon taşıkardi ve aşırı sedasyondur. Kafa travması olan vakalarda kuşkusuz EEG gibi diğer tetkikler yapılmalı ve paroksizmal bulgular saptanınca; öncelikle karbamazepin düşünülmelidir, çünkü bu hem antikonvülsan hem sedatif etkili olup, barbitüratlara göre empulsif ajite davranışların kontrolünde tercih edilir. Betablokerler ayrıca tremor, taşıkardi gibi fizyolojik bulguların ön planda olduğu anksiyete-ajitasyon vakalarında kullanılabilirler. Eğer nöroleptiklerden sakınmak gerekli ise benzodiazepin + betabloker bileşkeni düşünülebilir.

Tıbbi Hastalarda Benzodiazepinlerin Kullanımı

Tıbbi hastalarda benzodiazepinler, primer anksiyete bozuklukları, organik anksiyete sendromları, tıbbi hastalığa anksiyeteli uyum güçlüğü hali ve çeşitli akut anksiyete nöbetlerinde ve bazen de yoksunluk sendromlarında, insomni uyumsuzluk gibi geçici davranışsal sorunlarda kullanılırlar.

Kuşkusuz bu ilaçlarla ilgili olarak temel yan etkileri dikkate almak gerekir. Solunum sistemi depresyonu, bağımlılık yapmaları, kognitif ve motor faaliyetleri yavaşlatmaları, bellek bozukluğu yapmaları, ani bırakılmaları ile yoksunluk sendromuna yolaçmaları ve kas yorgunluğu, ataksi, dizartiri, vertigo, somnolans genel yan etkiler olarak sıralanabilir. Bu yan etkiler, 1) yaşlı hastalarda, 2) kognitif işlevleri bozuk hastalarda, 3) ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda, 4) karaciğer yetmezliği olan hastalarda risk teşkil eder. Genel olarak yaşlı hastalarda nöropsikolojik ve kognitif yan etkiler daha çabuk ortaya çıkar.

Alkol ile benzodiazepin alınımı farmakodinamik etkileşim ile sinerjistik nörotoksik etki eder.

Simetidin, isoniazid ve disulfizan da benzer etki ile benzodiazepin kan düzeyini arttırmırlar.

Ostrojen ve nikotin alınımı ise benzodiazepin etkili düzeyini azaltır. Benzodiazepinin alkol ve barbitüratlarla birlikte alınımı ayrıca solunum yetmezliğine yol açabilir. İleri kronik pulmoner yetmezliği olan ve CO₂ retansiyon riski olan hastalarda benzodiazepinlerin kullanımı sınırlıdır ve uzun süreli kullanılmazlar. Tıbbi sorunların ön planda olduğu hastalarda yarı-yaşam süresi kısa olan ve konjugasyona uğrayarak metabolize olan benzodiazepinler tercih edilirler (Lorazepam, oksazepam). Bu grup ilaçlar kanda maksimum düzeyde çabuk ulaşırlar, birikmezler, hızla elimine olurlar.

Uzun etki süreci ve oksidasyona uğrayan benzodiazepinler ise (diazepam, klordiazepoksit) kanda birikme ve çoğul uygulama ile kognitif ve motor işlevleri uzun süreli bozma riski taşırlar. Bu grup ilaçların günlük tek doz şeklinde uygulanması tercih edilmelidir. Bu ilaçlarda ise, kısa etki sürelerine kıyasla yoksunluk sendromu daha az şiddetlidir. Uyku bozukluğu (insomni, disomni) olgularında uzun etki süreli değil kısa etki süreli olanlar tercih edilmeli, gündüz ağrıyolitik etki ve eylemin devam etmesi istenen olgularda ise uzun etkili olanlar tercih edilmelidir. Uyumsuzluk olgularında benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımları ile amnezik epizodlar konfüzyonel tablolar, diüurnal işlev bozuklukları ve tepkisel uyumsuzluk bildirilmiştir. Son yıllarda bir triazolobenzodiazepin olan alprazolam'ın anksiyolitik etkisinin yanında antidepressif etkisi olduğuna yönelik klinik araştırmalar dikkati çekmektedir. Ancak bipolar hastalarda bu ilaç ile ikincil hipomani bildirilmiştir. Fiziksel bağımlılık ve yoksunluk yapmaları diğer sorunlar olmaktadır.

Tıbbi Hastalarda, Antidepresan Kullanımı

Genel kural olarak tıbbi hastalarda kısa etki süreli benzodiazepinlerin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Benzodiazepinler kullanılmayınca (ileri solunum yetmezliği) düşük doz nöroleptikler veya trisiklikler kullanılabilir.

Tıbbi Hastalarda Lityum Kullanımı

Lityum esas olarak mani, bipolar affektif hastalık ve bazen de tedaviye dirençli depresyon vakalarında terapötik ve profilaktik amaçlı kullanılır. Hasta ya lityum tedavisi altında olup ayrıca tıbbi hastalığın tedavisi yapılmaktadır veya tıbbi hastalık ile etkileşimi içinde ortaya çıkan psikiyatrik sendromun tedavisine yönelik olarak lityum kullanılması düşünülmektedir. Kuşkusuz lityum kullanıma ilişkin genel ilkeler aynen geçerlidir. Ancak ayrıca bir tıbbi hastalığın oluşu ve diğer ilaçların alınmakta oluşu dikkate alınınca, tıbbi hastalarda lityum kullanılırken daha yakın izlenme ve daha sık kan düzeyi ölçümü gerekli olmaktadır. Lityum kullanımında önce gerekli olan tüm kullanılabılır tetkikleri (böbrek fonksiyon testleri, Bun, keratinin, standart idrar tetkiki, elektrolitler, T₃ - T₄, TSH, EKG) yapılır.

Lityumun kullanımındaki esas odak noktası bu tuzun böbrekten atıldığı ve bu atılımın yaş, böbrek işlevi ve klerans ile ilişkili olduğudur. Lityum atılımı glomerulde filtrasyon hızına bağlı olarak yapılır. Glomerulden filtre olur ve proksimal tubulustan reabsorbe olur. Hiponatremide hem sodyum, hem lityumun geri emilimi artar ve lityum kleransı azalır. Tiazid diüretikleri alımı ile lityumun proksimal reabsorpsiyonu artar. Diğer diüretiklerin ise lityum kleransı üzerine daha az etki ettikleri bilinmektedir. Tiazid diüretikleri almakta olan hastalar bu nedenle, almadıkları döneme kıyasla yarı doz ile aynı kan dozu ve tedavi etkinliğine ulaşırlar. Lityum almakta olan bir hastada tiazid diüretici başlanmış ise, doz kural olarak yarı yarıya azaltılır ve sık kan düzeyi ölçümü yapılır. Lityuma bağlı bir yan etki olarak gelişen poliüride de tiazid diüretikleri tedavi amaçlı kullanılırlar.

Lityum diyalize olan bir ilaçtır. Lityum zehirlenmesinde de diyaliz bu nedenle hayat kurtarıcıdır. Bu nedenle diyaliz tabii tutulan hastalarda lityum diyalizden sonra verilir ve genellikle bir dahaki diyalize dek başka verilmez (tek doz 300-600 mg). Asetazolamid, teofilin, aminofilin gibi ilaçlar, proksimal tubulustan geri emilimi engelleyen diüretik etkisi yaparlar ve lityum atılımını artırırlar. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ise böbrek lityum kleransını azaltırlar, lityumun birikmesine yol açarlar.

Lityumun en önemli yan etkisi de böbrek üzerinedir. Kronik kullanım ile böbrekte interstisyel fibroz yapığın ilişkin yayınlı vardır ancak bu pek yaygın bir yan etki olarak gözükmemektedir. Klinik olarak lityum böbreğin, idrarı konsantrite etme yeteneğini Henle ve distal tublere toksik etki ederek azaltırlar ve sonuçta poliüri görülür. Ender olarak bu durum D.insipidus tanısı konacak şiddettedir.

Lityum kullanımı, EKG de bazı değişiklikler yapar ancak ciddi kardiyovasküler yan etkiler azdır. Aritmi tanımlayan vakalarda EKG kontrollerini yapmak ve kardiolog ile işbirliğine yönelmelidir.

ECT uygulaması altındaki hastalarda nöromusküler blokajı artırması ve post-iktal konfüzyon riskini artırması nedeniyle lityuma ara verilir.

Kronik lityum kullanımı hipotiroidizme yol açabilir. Hipotiroidizmi olan hastalarda, lityum, tiroid hormonu ile birlikte uygulanır. TSH testi klinisyene yol göstericidir. Lityum nörolojik yan etkileri de vardır (tremor, konfüzyon). Genel olarak yaşlılarda ve serebral hastalığı olanlarda bu yan etkiler daha çabuk ortaya çıkar. İlike olarak bu grup hastalarda düşük doz lityum uygulanır (0,6 - 1 mEq/l) ve bu doz da genellikle klinik olarak yeterlidir.

Tıbbi hastalarda ortaya çıkan major depresyon, organik depresif sendrom, depresif mizajlı uyum bozukluğu, distimik bozukluk ve benzer sendromlarda antidepresanlar kullanılır. Kuşkusuz tıbbi hastalarda depresyon ve alt tiplerinin tanısında bazı güçlükler vardır. Bunların başında fizyolojik belirti-bulguların depresyona mı, tıbbi hastalığa mı bağlı olduğu sorudur. Ayrıca genel tıpta kullanılan birçok ilacın farmakolojik depresyona neden olabileceği dikkate alınmalıdır. Tıbbi hastalarda depresif sendromların yeterince tanınmadığı ve sistemli tedavi edilmedikleri belirtilmektedir. Bunun önemli bir nedeni de kuşkusuz antidepresanların yan etkilerine ilişkin endişelerdir. Genellikle antidepresanların yeterli doz ve sürede kullanılmadıkları görülmektedir. Aslında birçok yan etki olmakla birlikte, tıbbi ön tetkikleri yapılarak ve ilgili uzmanlarda (sıklıkla kardiolog) işbirliği içinde ve doğru ilacı seçerek, antidepresanlar tıbbi hastalarda emniyetle daha yaygın kullanılabilirler. Antidepresanlar (trisiklik) çok yüksek dozlarda toksik ve letaldırlar, ancak tedavi dozlarında doğrudan trisikliklere bağlı aritmi ve ani ölüm enderdir.

Bu ilaçların genel tıp uygulaması açısından dikkate alınması gereken yan etkileri 3 grupta incelenebilir. 1) Antikolinerjik yan etkiler, 2) Ortostatik hipotansiyon yapmaları, 3) Kardiyovasküler sistem üzerindeki yan etkileri.

Herhangi bir ilacı seçerken hastanın tıbbi durumu, tıbbi özgeçmiş, halenki depresif tablounun şiddeti, yaşı ve antidepresanların bu yan etki potansiyelleri çerçevesinde düşünmek gerekir.

Antikolinerjik yan etkiler: Antidepresanlar muskarinik reseptörlere tutarak antikolinerjik etkilere sebep olurlar.

Trazodon dışında bütün sıklık antidepresanların değişik düzeylerde antikolinerjik etkileri olduğu belirtilmektedir. Bu etki amitriptilinde en fazladır. Desipramin, trazodon ve kısmen maprotilin de bu etkinin en az olduğu belirtilmektedir. Bu grup ilaçların antimuskarinik özellikleri daha azdır. Trazodon ciddi yan etkiler yapmaması ile bu alanda yaygın kullanıma eğilimi vardır. Ancak terapötik dozlarda (300-500) aşırı sedatif olduğu, priapizm yaptığı ve yeterli terapötik potansiyeli olmadığı yönünde görüşler vardır.

Özellikle yaşlı hastalarda antikolinerjik etkiler daha şiddetli ortaya çıkar ve merkezi antikolinerjik sendrom (delirium) riski ön plandadır. Bu hastalarda antikolinerjik etkisi az olan ilaçlar tercih edilmeli ve diğer antikolinerjik etkili ilaçlarla birlikte kullanılmamalı.

Bu ilaçların üriner retansiyon yapıyor olmaları, prostat hipertrofisi olan hastalarda ciddi sorun yaratır. Dağ açılı glokoma olan hastalarda mutlaka göz uzmanı ile bağlantı kurulmalı. Trisikliklerin açık-açılı glokom üzerine kayda değer etkisi yoktur.

Sıklık antidepresanlar karaciğerde metabolize olurlar. Karaciğer hastalıklarında ilacın yarılama süresi uzar. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu nedenle düşük dozlar kullanılmalıdır. Bu grup ilaçlar karaciğerde metabolize olduklarından diyalize olmazlar.

Tartrazin ile etkileşime geçen antidepresanlar, astım öyküsü olan hastalarda, yeni bir nöbet gelişimini provoke ederler. Doxamin, desipramin HCl, imipramin, trazodon bu grup ilaçlardandır.

Konvulsif nöbetleri olan hastalarda antidepresan uygulamaya geçerken, nöbetlerin denetim altına alındığını, antikonvulsiflerin düzenli alındığından emin olunmalıdır. Maprotiline'nin bu grup ilaçlar içinde nöbet eşliğini en fazla düşürdüğü belirtilmiştir. Myasteni gravisde esas tutulma muskarik değil, nikotinik reseptörlerde olduğundan sıklık antidepresanlar kullanılabilir. Parkinsona eşlik eden depresyon vakalarında BOS 5-HIAA düşük oluşu dikkate alınarak, öncelikle serotonin geri alınımını bloke eden antidepresanlar tercih edilmektedir.

Siklik antidepressanlar arasında diğerlerinden farklı olarak amok-sapin, dopamin reseptör blokajı yapmakta ve EPS tablosuna neden olabilmektedir. Doksepinde ise antihistaminik etki ön plandadır. Amineptin, tıbbi hastalara eşlik eden depresyon tedavisinde üzerinde çalışılmakta olan bir diğer ilaçtır.

Otostatik hipotansiyon

Tıbbi hastalarda antidepressan kullanımında dikkat edilmesi gereken bir yan etkidir. Genellikle ilke olarak bu hastalara sistemik antidepressan başlamadan önce ortostatik hipotansiyon olup olmadığı incelenmelidir. Tedavi öncesi ortostatik hipotansiyonu olan sol ventrikül işlev bozukluğu tanımlayan, yan dal bloku olanlar ve yaşlı hastalar bu açıdan riskli bireylerdir. Nortriptilin ve doksepinde ortostatik hipotansiyon yapma etkisinin en az olduğu belirtilmiştir.

Kardiyovasküler Yan Etkiler

Trisiklik antidepressanların kalp-damar sistemi üzerindeki yan etkileri kinidin benzeri ileti geciktirici yönde etki etmeleridir. Oykusunda kalp hastalığı olan ya da halen bu yönde tedavi gören hastalarda bu açıdan dikkatli olmak gereklidir. Genel ilke olarak antikolinerjik yan etkileri az olan ilaçlar tercih edilmeli ve daha düşük dozlarla başlamalıdır. Mümkünse ilaç plazma kan düzeylerini izlemeli, kardiyoloğa işbirliği içinde olmalı, antidepressan kullanımı ile beraber tip I antiaritmik ilaçları (kinidin, prokainamid, disopiramid) birlikte kullanmaktan sakınılmalıdır.

Genel olarak trisiklik antidepressanlar EKG de; PR aralığı, QRS sürecinde uzama ve T dalgasında düzleşme yaparlar: Bu nedenle ileti kusuru olan, atriyoventriküler nodal bloğu olan, yan dal blok tanımlayan hastalarda dikkatli olunmalıdır ve mutlaka EKG ile izlenerek ve düşük doz uygulanması yapılmalıdır. Bu hastalığı olan hastalarda asemptomatik ve kontrolü dönemi takiben trisiklik başlanabilir.

Bifasiküler veya trifasiküler bloğu olan hastalarda trisiklik kullanımı ile bradikardi ve Adam-Stokes gelişebilir. Kalp bloklarında asemptomatik olmak kaydıyla ve kardiyoloğa işbirliği içinde ve tercihen yatırılarak izlenmek kaydıyla trisiklikler kullanılabilir, ancak ayrıca senkop atakları da varsa trisiklikler kontrendikedir. Böyle durumlarda "pace maker" takılmasını takiben trisiklikler kullanılabilir.

Genel olarak doksepin ve trazodonun kardiyovasküler sistem üzerine yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir.

Kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda, trisiklik kullanımı ile malign ventriküler aritmi gelişebileceği bilinmelidir. Kinidin benzeri etki ile kalp bloğu gelişimi ve ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gelişimi kolaylaşır. Özellikle konjenital veya edinsel QT sendromu (QT aralığının uzaması) olan vakalarda çok dikkatli olmak gerekir. Her vakanın kendi kliniğine göre ve kardiyoloğa birlikte karar vermek kuşkusuz en uygunudur. Gene de genel olarak Q-T aralığının 0.45 saniye ve üzeri olması trisiklik kullanımı açısından kontrendike kabul edilmektedir.

Myokard enfarktüsü geçiren vakalarda, antidepressan kullanımında genel kardiyak durum ve enfarktüs sonrası komplikasyonlar (kalp bloğu, ortostatik hipotansiyon) olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

Enfarktüs sonrası ileti bozukluğu, aritmi, konjestik kalp yetmezliği, ortostatik hipotansiyon gelişen vakalarda trisikliklerden sakınılmalıdır. İlke olarak akut dönemi geçmesini beklemek gerekir. Eğer siklik antidepressan kullanılabilirliği düşünülürse, nortriptilin, doksepin, trazodone gibi daha az yan etkili olanlar, ya da anksiyete ön planda ise Alprazolam tercih edilebilir.

Siklik antidepressanlar guanidin, cezerpin ve daha az olarak klonidin antihipertansif etkilerini engellerler. Prazolin'in hipotansif etkisini ise artırırlar. L-dopa ile birlikte kullanınca, trisiklikler L-dopa'nın emilimini azaltıcı yönde etki ederler. Trisiklikler, kimyasal iletilerinin geri alın-

masını engelledikleri için; semptomimetiklerin hipertansif etkilerini artırırlar. Genel olarak antikoagülanların metabolizmasını azaltarak, protrombin zamanında uzamaya neden olurlar.

Disülfiran ve antişikotikler siklik antidepressan ilaçların serum düzeylerini artırırken; nikotin, alkol, oral kontraseptifler, barbiturat ve fenitoin sikliklerin kan düzeyini düşürürler.

Tıbbi hastalarda antidepressan kullanırken genel ilke olarak daha düşük doz başlanır, doz daha yavaş artırılır. Tedavi dozlarının ise, genel psikiyatridekinin genellikle eşdeğer olduğu kabul edilir. Bu ilaçların yarı yaşam sürelerinin uzun olduğu ve plazmada en yüksek düzeyin 3-4 saat sonra elde edildiği dikkate alınmalı. Genel olarak gece dozları tercih edilmeli. İlaç plazma düzeylerinin ölçümü klinisyene doz-etki-yan etki çerçevesinde düşünme ve izleme yardımcıdır.

Monozamin oksidaz inhibitörleri

MAOI'leri, beyinde katekolaminlerin parçalanmasını ve geri tutulmasını önleyerek, bağarmasını hızlandırır ve böylece katekolamin düzeylerinin yükselmesine neden olurlar.

Bu ilaçlar çok ciddi yan etkilerinden dolayı, ancak yakın gözlem ve izleme altında kullanılmalıdır. Bu ilaçlarla, diğer tıbbi ilaçlar arasındaki etkileşim ve MAOI ile yiyecekler arasındaki fatal olabilecek etkileşim hasta ve ailesine açıklanmalı. Hastalarda tiramin içeren yiyecekler yasaktır. Iproniazid, isocarboxazid, nialamid, phenelzine bu grup ilaçlardandır.

Bu grup ilaçlar özellikle atipik depresyon, agorafobi, panik ataklar, bulimia ve genel olarak trisikliklere cevap vermeyen depresyon vakalarında kullanılırlar. Ancak trisikliklerden MAOI'lere geçerken 2 haftalık ara vermek gerekir. Son yıllarda bu grup ilaçların geriatrik tıbbi hastalarda ve obsesif-kompulsif bozukluk tanımlayan hastalarda yararlı olduğu bildirilmektedir. Yan etkilerinden dolayı klinisyenler bu grup ilaçları kullanmaktan genel olarak sakınırlar. Ancak son yıllarda dünyada bu grup ilaçların özgül durumlarla kullanımının daha geniş araştırıldığı ve klinik kullanımında yeniden artış olduğu dikkat çekmektedir. Bu ilaçların yan etkilerinden göre şöyle gruplandırılabilir:

- 1) Hipertansif krizleri,
- 2) Ortostatik hipotansiyon,
- 3) Hepatotoksisite,
- 4) Diğer (sedatif baze stimülatif etki, kilo astımı, seksüel işlev bozukluğu, uyku bozukluğu, karpal tünel sendromu).

Bu yan etkiler en fazla diğer ilaçlarla etkileşim ile ortaya çıkar. Zaten bu grup ilaçların gerek hekim, gerek hasta için kullanım sınırlılığının en yaygın sebebi, tiramin içermeyen diyet zorunluluğunun ve yaygın ilaç etkileşimleri olduğudur. Tüm bunlara rağmen en korkulan yan etki olan hipertansif krizde sıklıkla binde 3'dür. Ölüm oranı ise on binde bir olarak bildirilmiştir.

MAOI'lerinin, trisikliklere göre önemli bir farkı antikolinerjik etkilerinin yok denecek kadar minimum olduğudur. Bu durum antikolinerjik yan etkiden özellikle sakınılması gereken hastalarda bir avantajdır. Örneğin kardiyovasküler hastaların bazılarında (kalp bloğu olanlar) trisikliklere göre daha emniyetlidir. MAOI ile ortostatik hipotansiyon oranı % 11-14 olarak bildirilmiştir ki bu da imipramindeki eşdeğer bir yan etki sıklığıdır. Bu yan etki özellikle serebrovasküler hastalığı olan ve osteoporoz tanımlayan hastalarda daha fazladır. MAOI kullanırken gelişen ortostatik hipotansiyonda en emniyetli tedavi hacim arttırımıdır (Perfüzyon).

MAOI'leri genel olarak semptomimetik etkili ilaçlarla kullanılmazlar. Nörepinefrinlerin depolardan hızlı boşalımı ciddi ve sıklıkla serebral hemoraji ile birlikte seyreden hipertansif krizler yaparlar. Amfetaminler, efedrin, tiramin, psödoefedrin, sikloptentamin, kokain, fenilpropanolamin, metaraminol isoproterenol, metaraminol sempatikomimetik etkili ilaç ve maddelerdir. Birçok reçetesiz satılan dekonjestan ve antigribal ilaçlarda

bu maddeler vardır. Propranolol, alfametilopa, rezepin ve guanalidin gibi antihipertansif ilaçlarda, MAOI ile birlikte kullanılıncı hipertansif krize yol açabilirler MAOI, antikolinergik ilaçların (atropin, skopolamin) etki ve eylemini güçlendirirler. MAOI'leri genel olarak kan şekerini düşürücü ve antikoagulan yönde etki ederler. Bu nedenle hipoglisemik ve antikoagulan ilaçların etkisini artırır. Dopaminerjik ilaçlarla birlikte kullanımı, hipertansif kriz ortaya çıkarma riskini artırır. Klinik olarak, sempatikomimetik etkili ilaçlarla, dopaminerjik etkili ilaçlarla, amfetamin ile astım inhalanları ile, anti-atriyal ilaçlarla demerol ile kullanılmamalıdır. Sadece steroid içeren antiastmatik inhaler ilaçlar (Vanceril), bazı antiastmatikler (klorfenilamin, bromfenilamid), epinefrin içermeyen lokal anestetiklerle kontrollü kullanılabilir. Teofilin ve aminofilin ile birlikte kullanımı ise daha hafif pressor etkilidir.

Astmatik hastalarda sadece beta-2 agonist aktiviteye sahip ilaçlar (albuterolisterine) emniyetle MAOI ile kullanılabilir.

Her vakada klinik endikasyon alanı, tedavi seçenekleri, tedavinin riskleri, yararları ne olacağı düşünülerek; öncelikle yatırılarak ve plazma düzeyleri ölçümü ile klinik uygulamaya geçmelidir.

Tıbbi hastalarda nöroleptikler kullanırken veya çoğul psikotrop ilaç kullanılıncı gelişebilecek yan etkiye ilişkin 2 sendrom var ki bunlar tıbbi-psikiyatrik acil tedavi gerektirir. Bunlar:

- 1- Merkezi Antikolinergik sendrom
- 2- Nöroleptik malign sendrom

Merkezi Antikolinergik Sendrom

Fiziksel hastalığı nedeniyle antikolinergik ilaç almakta olan bir hastaya, antikolinergik (yan) etkisi güçlü bir nöroleptik uygulanınca, ya da nöroleptik ilaçların, antiparkinson ilaçlarla birlikte kullanımı ile antikolinergik aynı yöndeki etkilerinin birleşmesiyle (Koknel), "Central anticholinergic syndrom" gelişebilmektedir. Çoğul psikotrop ilaç kullanımı ile bu sendromun sıklık ve şiddetinin arttığı bildirilmiştir. Bu sendromun sistemik ve nöropsikiyatrik belirtileri vardır (hyman). Sistemik belirtiler; taşikardi, pupil dilatasyonu, görme bulanıklığı, ılık ve kuru deri, ateş, kabızlık, üriner retansiyon, nöropsikiyatrik belirtiler: Ajitasyon, konfüzyon, huzursuzluk, dizartri, myoklonus, görsel hallüsinasyonlar, konvülsiyon, deliryum.

Tedavi: Etyolojik ajanın saptanıp bırakılması ve hızlı genel konservatif girişimlerdir ve Fisostigmin'dir.

Nöroleptik malign sendrom

Nöroleptik malign sendrom, nöroleptik kullanan hastaların % 0.3-1.5 unda ortaya çıkan katastrofik bir reaksiyondur. Dehidratasyon, fiziksel bitkinlik, tıbbi hastalık ve organik beyin sendromu durumunda bu risk daha da artar. Sistematik araştırma olmamakla birlikte, tıbbi hastalarda nöroleptik kullanımına ilişkin olarak ortaya çıkma potansiyelinin daha fazla olması beklenir. Nöroleptik tedavisi uygulanan, psikotik hastaları tedavi eden ya da genel olarak dopamin agonistlerini tedavide kullanan her hekim bu tabloyu tanıyabilmeli ve tedavi edebilmelidir. Böyle bir tablonun ortaya çıkabileceğini düşünmek tanıda ilk ve en önemli adımdır. Mortalitesi yüksek olan bu tabloda, erken tanı hayat kurtarıcıdır.

İlk kez 1832 yılında, psikotik-hiperaktif hastalarda febril sendromlar tanımlanmıştır. Benzer vakalar 1934 yılında sistematik olarak bildirilmiş ve sendromun semptomatolojisi ateş, otonomik uyarılmışlık ve lökositoz olarak tanımlanmıştır ve "letal kataton" olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra nöroleptik uygulamasını takiben bu tabloların geliştiği gözlenmiş ve 1968 yılında Delay ve Deniker nöroleptik malign sendrom (NMS) olarak isimlendirmişlerdir.

NMS'nin klinik belirtileri ve % frekansları

Cekirdek bulgular:

Ateş	100
Rijidite	92
Otonom sinir sistemi işlevlerinde düzensizlik	
taşikardi	79
diapofrez	60
kan basıncında değişiklik	54

Şuur bozukluğu

stupor	27
koma	27

Diğer bulgular

Tremor	56
Akinezi	38
Distoni	33
Silaore	31
Taşipne	25

Laboratuvar bulguları da şöyle özetlenebilir:

Kreatin fosfokinazda artma	% 92
Lökositoz	% 70
Myoglobulinemi	% 75

Dehidratasyon ve karaciğer enzimlerinde artma eşlik eden diğer bozukluklardır.

Beyin sintigrafisi, BBT normal bulunur. EEG ve BOS'da nonspecific bozukluklar olabilir.

NMS'de laboratuvar tetkiklendirmesi

Arterial kan gazları (pulmoner yetersizlik)
Kan sayımı (Lökositoz)
Elektrolitler (dehidratasyon)
Karaciğer enzimleri (artmış olabilir)
alkali fosfataz
laktat dehidrogenaz
SGOT
Kan enzimleri (artma)
aldoiaz
kreatin fosfokinaz
Böbrek fonksiyon testleri (artmış olabilir)
Kan üresi (Bun.)
Serum kreatinin
Serum ve idrarda myoglobulin (artma)

Kaslarda rijidite, myoglobulinemiye ve nihayet myoglobulinemik böbrek yetmezliğine yol açar. Ölüm sıklıkla solunum ve (akut) böbrek yetmezliğinden olur. Bu aşamadan sonra ölüm oranı % 20-25'dir. Hastaların % 40'ında disfaji ve bununla bağlantılı aspirasyon gelişir. Otonomik bozukluk, hemodinamik sorunlara ve böbrek yetmezliğine dönüşebilir. Dehidratasyon, malnutrisyon, enfeksiyonlar, derin ven trombozu, koroner hastalık, pulmoner emboli diğer olası komplikasyonlardır.

NMS olgularının erkeklerde daha sık görüldüğü (bildirilen vakaların % 60'ı) dikkati çekmektedir. Shalev ve Hermesh, 202 NMS olgusunu incelemişler ve yaş ortalamasını 36 bulmuşlardır. Aynı yazarlar NMS'in genellikle nöroleptik tedavisine başlandıktan 10-15 gün sonra görülmekte olduğunu bildirmişlerdir. Sendromun tam yerleşmesi için geçen süre 48 saati bulmaktadır. Bu da erken tanının önemini vurgulamaktadır. Nöroleptik tedavisi altındaki herhangi hastada ateş + rijidite + delirium gelişirse nöroleptikler hemen bırakılmalı. Laboratuvarıda CPK düzeyindeki artış tanıda destekler. Fulminan hipertermi gelişmesini bekmeden tedaviye

geçilmelidir. Bu sendromun erken tanınması mekanizmasının anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile mortalitedeki azalma dikkat çekicidir. 1980 yıllarından önce % 27.7 olarak bildirilen mortalite, 1987 yılında % 11.6'ya düşmüştür.

Antipsikotik etkisi güçlü, nörolojik ve EPS tipinde yan etkileri ön planda olan dopamin blokaj potansiyeli fazla olan ilaçlarla, NMS daha sık görülmektedir. Olguların büyük çoğunluğunun (yarıdan fazlası) Haloperidol ve depo nöroleptikler (flufenazin) ile geliştiği bildirilmiştir. NMS gelişen hastaların % 4'unun ise tritoridazin kullanımı sırasında geliştiği belirtilmiştir (Shalev, Wise).

Ayrıcı tani:

NMS; ısı çoku, malign hipertermi (MH), antikolinjerik delirium, (nöroleptiklere bağlı) katatonî, letal katatonî ve bazı ilaç etkileşimleri ile karışabilir. Ayrıcı tanıda bu belirtî ve bulgular gözönüne alınmalıdır.

İsı yokunda genellikle terleme yoktur, öyküde ısıya hassasiyet vardır ve rijidite azdır. Malign hipertermi isotosomal dominant genetik defekt zemininde gelişen bir tablodur. Bu yatkın bireyler anestezi inhalasyonu (halotane) veya kas gevşeticilerine (succinil hidroklorür) maruz kalınca kas rijiditesi ve ateş gelişir. Bu rijidite benzodiazepinlere cevap vermez. Ayrıca MH hastalarında asemptomatik dönemlerinde de CPK yüksek bulunur. Dantrolene burada temel tedavidir. Antikolinjerik delirium (koma) tablosu genellikle birçok psikotrop ilaç birlikte kullanınca ortaya çıkar. Bu toksik tablounun belirtî ve bulguları şunlardır: Görme bulanıklığı, uriner retansiyon ve ileus, taşikardi, kuru deri, terlemenin azalması, hafif ateş hali, orientasyon bozukluğu ve hallüsinasyonlar. Görüldüğü gibi tablounun özelliği toksik antikolinjerik sendrom oluşudur ve kas rijiditesi yoktur. Antikolinjerik deliriumda fosostigmin (1-2 mg i.v.) uygulaması ile 2-3 dak. içinde göreceli düzelmeler olur. Ancak NMS, filostigmin'e cevap vermez.

Nöroleptiklere bağlı gelişen katatonide, katatonî bulgularının yanında. Parkinson bulguları vardır. Otonom sinir sistemi bozukluğu ve ateş önemli boyutta değildir. Nöroleptik kesilmesi ve antiparkinson ilaç (özellikle amantadin) ilavesi ile düzelmeler sağlanır. Fonksiyonel katatonide, ateş ve otonom sinir sistemi bozukluğu yoktur. Tedavi nöroleptiklerle veya ECT iledir. EEG genellikle "Organik-fonksiyonel" katatonî ayırımında yardımcıdır.

Letal katatoniyi NMS'den ayırmak güçtür. Letal katatonî nöroleptik tedavisinin klinik uygulamaya geçmesinden çok önce tanımlanmıştır. Mann ve ark., letal katatoninin, nöroleptik öncesi dönemde % 3.5 oranında görüldüğünü, esasen NMS'in nöroleptik kullanımına bağlı gelişen letal katatoninin iyatrojenik şekli olduğunu belirtir. Letal katatonide tedavi ECT'dir.

MAOI ile meperidin (Demanol) birlikte kullanımı veya dekstrometorfan ateş delirium, hipotansiyon ve ajitasyon ile belirgin toksik bir tabloya sebep olurlar. Dopamin agonistlerinin (L-dopa, amantadin, levodopa, bromokriptin) ani bırakılmasında da bazen NMS'den klinik olarak ayrımın güç olduğu bir (yoksunluk) sendromu gelişebildiği bildirilmiştir.

Tedavi:

NMS'den ölüm, bu tabloya yol açan farmakolojik mekanizmalardan değil, tıbbî komplikasyonlardandır. Tedavi 1) nöroleptiklerin hemen bırakılması, 2) ilaç tedavileri (amantadin, dantrolen, bromokriptin), 3) destekleyici yoğun bakım, bilinçlüğü içinde ve hastane koşullarında yakın gözlem ve izleme ile yürütülmelidir.

NMS de tedavi planı

- | | |
|---------------------------|------------|
| 1- Nöroleptiğ ikes | |
| 2- Farmakolojik tedavi | günlük doz |
| amantadin HCl (simmetrel) | 100-200 mg |
| bromokriptin (Parlodol) | 2.5-10 mg |

dantrolene sodyum(pantrium) a) 4-8 mg/kg günde 4 eşit doza
b) 0.8-10 mg/kg günde i.v. 4 eşit doza

- 3- Yoğun bakım
Solunum desteği (oksijen)
Sogutma
Hidrasyon
Beslenme
Fizik tedavi

Amantadin uygulamasına rağmen ölüm 1/17, bromokriptin ile 1/27, dantrolene ile 4/30 bildirilmiştir.

ECT, benzodiazepinler, antikolinjerik ve nitroprussid de NMS tedavisinde denenmiştir.

Çeşitli organ sistemleri ve hastalık durumlarında psikotrop ilaç kullanımı

Bu bölümde genel tıpta belirli hastalıklarda psikotrop ilaç kullanımını inceleyeceğiz. Psikotrop ilaçların yan ve toksik etkileri oldukça iyi tanımlanmıştır. Ancak tıbbî sendromlarda psikotrop ilaç kullanımına ilişkin çift-kör plasebo kontrollü araştırmalar yetersizdir. Ayrıca "düzelmeler" ne ölçüde primer tıbbî hastalığa ilişkin, ne ölçüde psikişik duruma ilişkin olduğu net değildir. Psikotrop ilaçların tıbbî hastalıklardaki etkinliği ileri ve sistemli biçimde araştırılmalıdır.

Gastrointestinal hastalık:

Birçok gastrointestinal hastalıkta psikosomatik bileşekeler vardır. Peptik ülser, ülseratif kolit, spastik kolit ve regional enteritis'te sıklıkla stres reaksiyonları, depresyon ve hostiliteler eşlik eder. Bu hastalıklarda "istirahat"ını yararcı olması kuşkusuz aynı zamanda bağımlılık rolünün benimsenmesi, dış streslerden uzak kalma ve uyaran azalmasının da rolü vardır.

Gastrointestinal hastalıkta benzodiazepinler yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve klinik deneyler hem anksiyetenin azaltılmasında hem de hastalığın tıbbî boyutunun genel iyileşmesinde yardımcı olduğunu göstermektedir. Ancak bu bulguları genelleştirmek her zaman mümkün değildir. Çünkü birçok tabloda hastalık remisyonunda spontan iyileşme olabilmektedir ve sonuçları yorumlamakta metodolojik güçlükler vardır.

Benzodiazepinler büyük ölçüde merkezi mekanizma ile gastrik salgıyı, asit üretimini azaltır, midenin boşalımı ve barsak motilitesini azaltırlar. Birçok "mide" ilaçlarında antikolinjerik ilacın yanında düşük doz benzodiazepin vardır. Ancak bu preparatlardaki benzodiazepinlerin dozu anksiyolitik tedavi dozundan azdır. Gastrointestinal sistem hastalarının, diğer tıbbî hastalara göre daha fazla depresif semptomatoloji gösterdikleri belirtilmektedir. Bu bulgu da trisiklik antidepressanların diğer tedaviler yanında yardımcı ilaç olarak daha yaygın kullanılabilceğini düşündürür. Bu alandaki sınırlı araştırma bunu desteklemektedir. Ayrıca trisikliklerin güçlü antikolinjerik özellikleri bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında yardımcı olurlar. Ancak trisiklik ilaçları diğer antikolinjerik ilaçlarla birlikte kullanmak tehlikeli olabilir (kabızlık, paralizik ileus riski). Ayrıca merkezi antikolinjerik sendrom gelişme riski vardır. İlke olarak gastroentestinal sistem hastalıklarında trisiklik antidepressanları depresif sendromun eşlik ettiği (psikosomatik, comorbidite) durumlarda kullanmak gerekir.

Kalp hastalığı

Kalp hastalığından ölüm gelişmiş ülkelerde birinci sıradadır. Bu hastalıklarda sıklıkla anksiyete atakları, panik hali, depresyon eşlik eder. Aritmiler, myokard enfarktüsünde letal bir komplikasyondur. Akut MI geçiren hastalarda ise yaygınlaşmış anksiyete, depresif uyum güclüğü çok sıkır ve bu psikişik davranışsal semptomlar doğrudan kardiyak aritmilerin gelişmesini kolaylaştırır. Bu nedenle koroner yoğun bakım birimlerindeki hastalarda sedasyon çok önemlidir. Bu amaçla anksiyolitikler en emniyetli psikotrop ilaçlar olmaktadır. Ayrıca benzodiazepin grubu ilaçların az da olsa antiaritmik özellikleri vardır. MI sonrası sedasyonda, benzodiazepinler bar-

bitüratlerden daha fazla yararlı ve emniyetlidir. Nitekim kardiyoversiyon uygulamasında da sedatif-hipnotik amaçlı kullanılırlar. Koroner arter hasatlığı olanlarda ise fenotiazinler (özellikle tioridazin) kullanımı ile ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu ilaçların yaptığı hipotansiyon, yeni bir enfarktüs gelişimini kolaylaştırır, ayrıca bu ilaçlar kalp kasının repolarizasyonunda uzama ve böylece çeşitli taşiaritmi gelişimini kolaylaştırabilirler. Trisikliklerden imipramin, amitriptiline göre daha emniyetli gözükmektedir. Genellikle akut MI geçiren hastalarda ilk 6 ayda trisiklik kullanımından saklanmayı tercih etmelidir. Kronik kalp hastalığı olanlarda ise depresyon ve intihar riski daha fazla olmaktadır. Bu durumda trisiklikler, kardiyolojik kontrol altında kullanılabilir.

Kalp hastalarında, antipsikotik kullanma zorunluluğu varsa, haloperidol tercih edilmelidir. Kan basıncı ve EKG'de kayda değer değişiklik yapmaz. Kardiyovasküler hastalıklarda antikoagülanlarda sıklıkla verilir. Bu durumda karaciğer enzimlerini bozdukları için barbitüratlar verilmemelidir. Lityum, terapötik dozda kalp hastalarında ciddi yan etkiler yaratmazlar. Özet olarak kalp hastalarında benzodiazepinler, haloperidol ve lityum emniyetle kullanılabilir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon birçok etkilere bağlı gelişen bir hastalıktır. Birçok olguda sebepler anlaşılsa da, diğerlerinde etyolojik anlamda belirli sebep bulunmaz ve "esansiyel hipertansiyon" diye tanımlanan bu grupda birçok biyolojik süreçlerle beraber özellikle kronik gerginlik ve agresyon birikimi dikkati çeker. Bu vakalarda benzodiazepinler emniyetle kullanılabilir, trisikliklerle ise kontrollü kullanılabilirler. Ani hipotansif ataklar yönünden dikkatli olmak gerekir. Ayrıca gerek trisiklikler, gerekse fenotiazinler guanetidin'in etki ve eylemini bloke ederler. "Esansiyel hipertansiyonda" gevşeme teknikleri de yardımcı bir tedavi olarak, kronik emosyonel gerginliğin azaltılmasında yardımcıdırlar.

Karaciğer hastalığı

İlaçların birçok karaciğerde metabolize olurlar ve biyolojik olarak daha az aktif ve daha fazla suda-çözülen metabolitlere dönüşürler, böylece böbrekten atılma uygun hale gelirler. Bu alanda önemli bir istisna büyük ölçüde değişikliğe uğramadan böbrekten atılan fenobarbitaldir.

Karaciğer hastalarında ilaç kullanımı ile, aktif ilacın birikme riski önemli bir sorun oluşturur. Bu nedenle düşük dozlarla ve kısa yarı yaşam süresi olan ilaçlarla tedavi tercih edilmelidir. Karaciğer yetmezliği hastaları, fenotiazin ile tedaviye çok duyarlıdırlar.

Karaciğer hastalarının akut sedasyonunda, büyük ölçüde akciğerlerden atılan paraldehid kullanılabilir. Fenotiazinler (özellikle klorpromazin) ile akut fulminan kolestatik sarılık bildirilmiştir.

Böbrek hastalığı

Böbrek hastalıklarında, ilacın metabolizmasından çok, metabolitlerin atılmasına ilişkin sorun esastır. Psikotrop ilaçlar arasında böbrek hastalarında kullanımı kontrendike olabilecek en önemli ilaç lityumdur.

Dermatolojik etkiler

Psikotrop ilaçlar hafif şiddette deri reaksiyonları yapabilirler. Anafilaktik reaksiyonlar enderdir. Fenotiazinler ile ise güneş alerjisi yaygındır. Prüritik tipte deri hastalıkları sıklıkla kronik gerilimlerle ilişkilidir. Anksiyete depresyon, insomni ve vücut imajı bozukluğu bu hastalarda sıklıkla. Hidroksitin gibi sedatif antihistaminik ilaçlar yaygın olarak kullanılırlar.

Akciğer hastalıkları

Solumun yetmezliğinde benzodiazepinler ve haloperidol emniyetle kullanılabilir. Astımda psikik durum, atakların gelişimini kolaylaştırır. Fenotiazinler ve trisiklik antidepressanlar antikolinergik özelliklerinden dolayı bronşiyal sekresyonda kuruma yapar. Oksazepan, astma tedavisinde metaproterenol'in etkilerini potansiyalize eder. Klorpromazin akut astmatik ataklarda düşük dozda kullanılabilir.

Hidroksazin, astmatik hastalarda hava geçişini kolaylaştırdığı ve emniyetle kullanılabileceği belirtilmektedir.

Metabolik hastalıklar

Trisiklikler ve nöroleptikler; hafif de olsa kemik iliği supresyonu yaparlar ve hematopozezi baskırlarlar. Benzodiazepinler ve özellikle klordiazepoksit ile kan diskrazisi arasında ilişki olduğuna yönelik sorular vardır. Trisiklikler ve fenotiazinler, oral antikoagülanların metabolizmasını bozabilirler.

Agrılı sendromlar

Psikotrop ilaçlar genellikle ağrı kesicilerin ve narkotiklerin etkisini artırırılar. Trisiklik antidepressanlar (en sıklıkla amitriptiline) agrılı sendromlarda kullanılırlar. Ağrı ile depresyon arasında klinik ve nörokimyasal ilişki vardır. Trigeminal sinir ağrılarında ise karbomezepin'in özgül kullanımı söz konusudur.

Norojenik ateşde diğer tedavi seçenekleri ile beraber düşük doz klorpromazin (25-50 mg) kullanılabilir. Fenotiazinler, merkezi mekanizma ile ısı merkezini bozar.

Birçok tanı ve tedavi tekniklerinde, hazırlık aşamasında psikotrop ilaçlar kullanılır. Kardiyoversiyonda diazepam sıklıkla kullanılır. Oze-fagoskopi ve sigmoidoskopide benzodiazepin türevleri, kemoterapide fenotiazinler ek ilaç olarak kullanılabilir.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Psikofarmakoloji

Yoğun bakım ünitelerinde Psikofarmakoloji uygulaması, klinik tıp farmakolojisi ve klinik psikiyatri disiplini içinde uygulanır. Konsültasyon liyazon psikiyatristi ile ilgili birimleri arasında birlikte izlemeye dönük yakın işbirliği gerektirir. Yoğun bakım servislerinde psikiyatrik sendromlar değerlendirilirken şu faktörler ve aralarındaki etkileşimler dikkate alınmalıdır: Fiziksel hastalık, genel tıpta kullanılan ilaçların psikiyatrik yan etki, kompliksasyonları ilaç etkileşimleri, hastanın, hastalığına ve/veya yoğun bakım ortamına psikik-davranışsal reaksiyonları; bipolar affektif hastalık, şizofreni, kişilik bozukluğu gibi öyküdeki olası psikiyatrik sendromlar. Hastanın tıbbi-psikiyatrik bütüncül değerlendirilmesi ve laboratuvar testikleri ayrıca tanıda yardımcıdır. Ruhsal durum muayenesinde kognitif işlevlerin incelenmesi özellikle önemlidir. İştah, kilo, uyku bozuklukları, letarji gibi somatik semptomların fiziksel hastalığa mı yoksa psikik duruma mı (depresyon) bağlı olduğu araştırılmalıdır. Affektif durum, düşünce içeriği, semptomların seyrinin fiziksel durumla ilişkisi sorgulanmalıdır.

Yoğun bakım servislerinde ajitasyon, deliryum ve intihar, yoksunluk sendromları acil tıbbi-psikiyatrik sendromlar olup hızlı müdahale gerektirir. Anksiyete ve insomni ise en sık kaydedilen yakınmalardır. Hastanın kendisi ve çevresi için güvenliğinin hızlı bir biçimde sağlanması gereklidir. İlgili tıbbi-cerrahi tedavi eklepleri, psikiyatrik olgularda belirli bir usküntü yararlar. Çoğunlukla da bu servislerin yapılması acil psikiyatrik denetimle uygun değildir. Hasta mümkün olduğunca tıbbi-cerrahi servisinde, liyazon psikiyatri uzmanının yardım ve denetiminde izlenmeli, tıbbi durumdaki acil tabloda temel olarak denetim altına alındıktan sonra tıbbi-psikiyatrik liyazon yataklı servise nakledilebilir.

Bu hastalarda acil güvenliği sağlarken, tıbbi durumun izlenmesini güçleştirecek düzeyde sedasyona hemen yönelmemelidir. Yaşam güvenliğinin sağlanması birinci ve temel amaç olup; etyolojik faktörleri araştırırken vitalbelirti ve bulguları (hipoksi, hipoglisemi, siyanoz, aritmi...) öncelikle gözden geçirilmelidir.

Vital bulguların gözden geçirilmesi, nörolojik muayene, kapsamlı ruhsal durum muayenesi ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Sıklıkla hastaların muayenesinde ve sozel iletişimde güçlük vardır (endotrakeal entübasyon, afazi...). Mimik-jestlerle ifade, yazılı iletişim yolları denenmelidir. Bu tür hastaları psikiyatri muayenesinde hastanın kalp ve kan basıncındaki değişiklikler bile ipucu verebilir. Görüşme sırasında hasta için emosyonel önemi olan bir konunun sorgulanması sıklıkla hemodinamik değişikliğe yolaçacaktır.

Bu hastalarda hemen psikotrop ilaca başlamazdan önce 1) etyolojik faktörler, 2) psikotrop ilacın tıbbi duruma etki ve yan etkileri dikkate alınmalıdır. Örneğin, ruhsal durumdaki bozulma, hipoksi, anemi, hipovolemi, hiperkapni, elektrolit bozukluğu, akut enfeksiyon, kardiyak distritimi gibi acil tıbbi müdahale gerektiren ve tıbbi müdahale ile hemen denetim altına alınabilecek bir duruma bağlı ise; psikotrop ilaca başlamayı düşünmemek gerekli idi. Zaten bu durumların bir kısmında psikotrop ilaç kontrendikedir. Eğer ilaç yan etkisi ya da etkileşimleri (antihipertansifler, kortikosteroidler, antikonvulsanlar, histamin -2 antagonistleri...) söz konusu ise mümkün olduğunca bu ilaçlar öncelikle, azaltılmalı, yine de psikiyatrik durum düzelmeyorsa uygun psikotrop ilaç eklenmelidir.

Eğer hastanın psikiyatrik durumu, tıbbi durumun denetlenmesini güçleştiriyor ya da seyri olumsuz etkiliyorsa (koroner hastalarında panik anksiyete) uygun psikotrop ilaca hemen başlanmalıdır.

Tıbbi-psikiyatrik acil sendromlarda psikotrop ilaç seçerken, yan etkiler ve etkileşimler öncelikle dikkate alınmalıdır. psikotik ajitasyon ve delirium durumlarında HALoperidol en emniyetli anti-psikotik ilaç olarak önerilmektedir. haloperidol i.m. veya i.v. uygulanabilir. Son yıllarda acil tedavide Haloperidol i.v. uygulamasının emniyette uygulanabileceği belirtilmektedir. 20-30 dak. aralıklarla 1 mg'lık haloperidol'un i.v. uygulanabileceği bildirilmiştir. Bu uygulamada total 5 mg'lık doz acil olarak yeterli olabilmektedir. Haloperidol'un i.m. uygulaması da 5 mg'lık dozlarda 20 dakikalık aralıklarla total 5-20 mg. şeklindedir. Solunum ve kardiyovaskü-

ler hastalıkları olan ajitasyonlu hastalarda bu uygulama tercih edilmektedir. Ekstrapiramidal yan etki riski olan hastalarda ise 2-5 mg. Haloperidol + 1-2 mg. lorazepam'ın birlikte kullanımı önerilmektedir. Ancak benzodiazepinlerin kognitif işlevleri bozabileceği dikkate alınmalıdır.

Anksiyete ve panik hastalık durumlarında kısa etki süreli olan ve vücutta birikme riski olmayan benzodiazepinler (lorazepam, oksazepam) kullanılır. Ancak bu grup ilaçların tekrarlayan uygulamaları, ani bırakılma ile yoksunluk sendromu gelişimine yolaçabilir. Bunlar daha çok akut ağır anksiyete hallerinde ya da bir tetik-girişim öncesi anksiyete veya fobi durumlarında kullanılır. Uzun etki veya kullanım amaçlanıyorsa, uzun etkili benzodiazepinler (Diazepam) günde tek doz olarak kullanılmalıdır. AĞIR panik ataklarında Lorazepam'ın i.v. 1-2 mg uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak solunum depresyonu riski nedeniyle hiçbir psikotrop ilaç bolus tarzında verilmaz.

Yoğun Bakım Ünitelerinde sıklıkla kullanılan psikotrop ilaçlar ve önerilen başlangıç dozları

Nöroleptikler	Doz(ms)
Gülü antipsikotik	
Düşük nörovejetatif etkiler	
Haloperidol	1-2
Trifluoperazine	2-5
Tiotiksen	3-5
Güçlü nörovejetatif düşük antipsikotik	
Klorpromazin	25-50*
Thiosidazine	25-50
Benzodiazepinler	
Kısa etkili	
Oksazepam	10-15
Alpsazolam	0,5-1 sedasyon
Lorazepam	1-2
Uzun etkili	
Klordiazepoksit	5-10 sedasyon
Diazepam	2-5
Flurazepam	15-30 (uyku)
Antidepresanlar	
Tersiyer amin trisiklikler	
Amitriptilin	10-25**
Imipramin	10-25
Doksepin	10-25
Sekonder amin trisiklikler	
Nortriptilin	10-25
	Desipramine 10-25
Diğer antidepresanlar	
Trazofon	25-50
Amoksapin	25

* Organik psikozda uygulanım dozu. Şizofrenik veya manik psikozda doz daha yüksektir.

** Doz yavaş olarak 7-10 günde 75-200 mg/günde çıkılabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Bahnson,CB: Psychosomatik Issues in Cancer. The Psychosomatic Approach to (Unels) 1982 Elsevier Inc.
- 2- Bernstein,JG: Drug Interactions. Handbook of General Hospital Psychiatry. New York Med. pub. Inc.
- 3- Bernstein,JG: Psychotropic Drug Prescribing. Handbook of General Hospital Psychiatry. New York Med. Pub. Inc.
- 4- Boyer,W ve ark.: Psychopharmacology in the Intensive Care Unit. Clinical Psychopharmacology II. Psychiatric Clinics of N.America December 1984.
- 5- Çifter,I.: Psikiyatri.
- 6- Coyle,JT: Psychiatric Drugs in Medical Practice, The Medical Clinics of N.America July 1977, W.B.Saunders Company.
- 7- Davidson,J.R.T ve ark.: Psychotropic drugs on general medicine and surgical wards of a teaching hospital. Arch. Gen. Psychiatry 32:507-511, 1975
- 8- Goldstein,MG: Intensive Care Unit Syndromes. Principles of Medical Psychiatry, Edr.: Stodemine,A., Fogel,BS. Grune and Stratton, Inc. 1987.
- 9- Gomez,J.: Liaison Psychiatry The Free Press.
- 10- Goldberg,RJ (ed): Psychiatric Aspects of Cancer. Advances in Psychosomatic Medicine. Vol. 18, Karger 1988.
- 11- Goldberg,RJ, Culler,LO: The Use of Psychotropics in cancer patients. Psychosomatics October 1986, Vol.27, No:10.
- 12- Hershey,SC, Hales,RE: Psychopharmacologic Approach to the medically ill patient Psychiatric Clinic of North America, December 1984.
- 13- Hyman,ES: Acil Psikiyatri: çeviri editörü: Prof.Dr.R Saygılı, Ege Üniversitesi Tıp Fak. Y. No.133, Ege Üniv. Basımevi, İzmir, 1989.
- 14- Köknel,Ö.: Klinik Psikofarmakoloji, Bozak Matbaası, İstanbul 1981.
- 15- Köknel,Ö.: Genel ve Klinik Psikiyatri Nobel Tıp Kitabevi, 1989
- 16- Lederberg,MI ve ark.: Psychiatric Consultation to Oncology. Review of Psychiatry. Volume 9, Chapter 26. American Psych. Press. Inc. 1990.
- 17- Özkan,T.: Psikiyatride Biyolojik Tedaviler.
- 18- Rodin,G, Voshart,K.: Depression in the medically ill. An overview. Am J Psychiatry 143:696-705, 1986.
- 19- Sack,RC: Psychotropic Drugs in Medical Practice Psychiatry for the Primary Care Physician.
- 20- Siris,SG, Rifkin,A: The Problem of Psychopharmacotherapy in the medically ill. The Medically ill Patient Psychiatric Clinics of N.America, August 1981.
- 21- Strain,JJ ve ark.: Anxiety and Panic Attacks in the Medically ill. The Medically ill patient. Psychiatric Clinics of N.America August, 1981.
- 22- Stoudemire,A., Fogel,BS: Psychopharmacology in the Medically ill Principles of Medical Psychiatry Grune and Stratton Comp. 1987.
- 23- Wise,MG, Rundell,JR: Consultation Psychiatry American Psychiatric Press.
- 24- Wise,MG, Callem,WD: Psychiatric Consultation to Critical Care Units. Review of Psychiatry, Volume P. Chapter 23, American Psychiatric Press, Inc. 1990.