

NÖROLEPTİKLER

Dr. M. Emin CEYLAN *; Dr. Fatma ERDİŞ **

ÖZET

Psikiyatrik hastalıklarda nöroleptik tedavisinin etkileri anlaşıldığından beri, nöroleptiklerin etki mekanizmaları çeşitli araştırmaların konusu olmuştur. Bu makalede nöroleptiklerin gelişimi, etki mekanizmaları, sınıflandırılması, farmakokinetik etkileri ve klinik kullanımları klasik bilgiler bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik, Antipsikotik, Major Trankilizan
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 6:(1-4) (9 -26), 1996.

SUMMARY

Neuroleptics

Since the effect of neuroleptics treatment of psychiatric disorders were recognized, neuroleptics mechanism of action has been the subject of various investigations .In this article, evolution, mechanisms of action, classification, pharmacokinetics, clinical use and selection of neuroleptic treatment in psychiatric disorders were reviewed.

Key Words : Neuroleptic, Antipsychotic, Major Tranquilizan
Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 6: (1-4),(9-26)1996.

(*)Psikiyatri Doçenti, Farmakoloji Doktoru ; (**)Psikiyatri Asistanı,
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi .

Son çeyrek y.y da psikofarmakoloji alanındaki devrim yaratıcı gelişmeler, mental hastalıkların tedavisi için daha bilimsel bir temel geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır. Psikodinamik içgörülerin, psikiyatrinin, psikolojik yönünü değiştirmesi gibi, ilaç tedavisi de psikiyatrik uygulamayı dramatik bir şekilde değiştirerek, araştırmaları deney düzeyinden çıkartıp kontrollü klinik uygulamalar biçimine getirmiştir. İlaç tedavisi ayrıca psikiyatri uygulamasında nörokimyasal mekanizmaların , klinik farmakolojinin ve ampirik bilgilerin de hesaba katılmasına yol açmıştır.

Antipsikotik ilaçların klinik olarak belirgin terçpötik etkileri, bir çok hastanın geleneksel uzun süreli bakım altında kalmaktan kurtulmasını sağlamış ve akıl hastanelerinin sürekli misafirleri durumunda kalacak olan şizofreni tanısı almış olan hastaların geleceğini belirgin bir şekilde değiştirmiştir.

Antipsikotiklerin kullanımından önceki döneme ait öykü çalışmaları, her üç şizofreni hastasının ikisinin, yaşamının büyük bir kısmını devlet akıl hastanelerinde geçirdiğini göstermiştir. Şu anda ise tam tersine bu hastaların rölapslar ve residüel semptomlar göstermelerine rağmen %95 oranında hastane dışında yaşamlarını sürdürdükleri hesaplanmaktadır.

Psikozların tedavisinde ilk olarak 1930-1950 tarihleri arasında Rauwolfia serpentina ekstrelerinin kullanıldığına dair raporlar bulunmaktadır. Hindu Tıbbında Rauwolfia dan rezepinin izolasyonu ve psikoz tedavisinde kullanımına başlamasının da yine bu dönemlere rastlandığı bilinmektedir.

1950 yılında Charpentier tarafından klorpromazinin sentezi psikozların tedavisinde dramatik bir etki yaratmıştır. İlk kez 1952 yılında Deniker ve arkadaşları tarafından kullanılmış olan klorpromazinin hayvanlarda vücut ısısını düşürmesi, bu ilaca karşı ilk ilginin anestezi uygulamalarında olmasına neden olmuştur. Fenotiazinlerden sistematik araştırmalar sonucu ortaya çıkarılan klorpromazinin, santral etkilerinin antihistamin prometazinden daha güçlü olduğu saptanmış ve psikiyatride potansiyel etkilerinin gösterilmesi ile hızla avantaj sağlanması 1954'te şizofrenik hastaların tedavisi için kullanılması sonucu ortaya çıkarılmıştır (Swazey 1974)

1958-60 yılları arasında analjezik araştırmaları esnasında peptidine benzeyen 4 fenil biperidenin bir seri moleküler modifikasyonları sonucunda haloperidol bulunmuş ve şizofreni tedavisindeki klinik etkinliği anlaşılmıştır (Janssen 1970).

Bu ilaçların toplandığı grubu ifade etmek üzere Avrupa'da "Nöroleptik" sözcüğü tercih edilirken Anglo-sakson ülkelerde "Antipsikotik" deyimini kullanılmaktadır. Ayrıca bu ilaçların farmakolojik etkinlikleri öncelikli olarak düşünüldüğünde "Nöroleptik" sözcüğünün, klinik

endikasyonları öncelikli olarak düşünüldüğünde ise "Antipsikotik" sözcüğünün kullanıldığı bildirilmekle birlikte halen A.B.D'de, "Antipsikotik" sözcüğünün kullanılmasının, bu ilaçların, psikozların tümünde eşit derecede etkili olmaması nedeniyle eleştirildiği bilinmektedir.

Nöroleptik sözcüğü ilk olarak Delay tarafından 1955'te ortaya atılmış olup, içindeki "leptik" eki yunanca "leptomni" (yakalamak ya da tutmak)'den türetilerek şizofrenik belirtileri "tutma" ya da denetim altına almak anlamında kullanılmıştır.

Nöroleptiklerin bütün olumlu etkilerine rağmen kullanılmasında endikasyonlarının iyi düşünülmesi, yeteri bir psikiyatri bilgisine dayandırılması ve bu ilaçların farmakolojik profillerinin iyi bilinmesi gereği kabul edilmelidir. Çünkü bu ilaçların kullanımı: sanıldığı kadar güvenilir olmamakla birlikte ciddi, hatta tehlikeli sorunlarla karşılaşabileceği bilinmelidir.

Nöroleptik tedaviye uygun olmayan endikasyonlar, tedavinin gereği gibi denetlenmemesi, tardiv diskinezi tanısında hata, hastayı yeterince aydınlatmama gibi durumlar bazı ülkelerde legal sorunların başında yer almaktadır.

Bu nedenle nöroleptik ilaçların uzun süre kullanımı ve sadece psikotik hastalıkların sağaltımında kullanılması ve endikasyonunun iyi belirlenmesi gerekmektedir

ANTİPSİKOTİKLERİN ETKİNLİĞİ VE GENEL ETKİLERİ

Klorpromazin ve diğer antipsikotiklerle çift kör tekniğiyle yapılan 100 kadar çalışmanın çoğu akut ve kronik şizofreni tanısı almış olan hastaların tedavisinde bu ilaçların plaseboya göre üstün olduklarını göstermiştir.

Bu çalışmaların içindeki bazı küçük gruplarda verilen doz bir etki yaratamayacak kadar düşüktür. Ancak, yeterli doz verildiğinde klorpromazin sürekli olarak plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Yine bu çalışmalarda ilaç tedavisi verilen gruptaki gelişme (ister değişim düzeyiyle değerlendirilen, isterse remisyon düzeyiyle değerlendirilen) dikkate değer bir ölçüde büyük bulunduğu izlenmiştir.

Her iki değerlendirme biçiminin birleştirilmesiyle NIMH ortak çalışmasının bulguları şu şekilde sunulmuştur.

Gerçekte plasebo alan gruptaki hiç kimsenin mükemmel bir gelişme göstermediği, ilaç tedavisi ve plasebo alan hastalar arasındaki en büyük farkın prognoz spektrumunun sınırlarında olduğu belirtilmiştir.

Şu Andaki Durum ve Başlangıç Noktasına Göre Meydana Gelen Değişiklikler	İlaç Alan %	Plasebo %
Remisyonda veya çok fazla gelişme göstermiş	%16	%1
Sadece borderline semptomlar devam ediyor + gelişme göstermiş	%29	%11
Bazı semptomlar hala devam ediyor fakat gelişme göstermiş	%16	%10
Belli bir şekilde hasta, ancak gelişme var.	%31	%31
Belli bir şekilde hasta ve gelişme yok.	%6	%15
Hasta ve daha kötüye gitmiş	%2	%33

Nöroleptikler genel etkileri açısından insan ve deney hayvanlarında genellikle aşırı bir sedasyon hali meydana getirmeksizin spontan hareketlerde yavaşlama, çevreye karşı ilgisizlik, çevreden gelen uyarılara cevap vermeye karşı isteksizlik, yavaşlama, heyecansızlık, insiyatifte ve merakta azalma oluştururlar. Bu belirtilere rağmen motor fonksiyonlarında bir bozukluk veya kognitif yeteneklerde belirgin bir değişme yaratmazlar. Nöroleptikler bilinç bulanıklığı meydana getirmezler. Bazen hastalarda bir uyuklama durumu oluşsa bile çevreden gelen hafif stimülasyonlara dahi cevap verirler. İlaçlara bağlı olarak gelişen bu psikiş tabloya nöroleptik sendrom, psikomotor yavaşlama veya affektif aldırmazlık gibi adlar verilir. Nöroleptikler bilinci bozmadan agresifliği azaltırlar. Maymunlar gibi, normal davranışları gereği agresif olan hayvanlarda ve beyin sapı lezyonu yapılarak agresif hale getirilmiş olan sıçanlarda da agresifliği azaltıp hayvanları uysallaştırırlar.

NÖROLEPTİKLERİN, TRANKİLİZANLAR VE SEDATİF-HİPNOTİK İLAÇLARDAN FARMAKOLOJİK ETKİ YÖNÜNDEN FARKLILIKLARI

1-Nöroleptikler ile hasta, durumunun düzeldiğini farkeder. Ancak kesinlikle öfori meydana getirmezler. Hipnotik ve trankilizanların aksine nöroleptiklere karşı psikiş ve fiziksel bağımlılık gelişmez. Antipsikotik etkilerine karşı tolerans oluşmaz ya da çok az oluşur; ancak sedatif ve adrenerjik reseptör blokörü ve antikolinergik etkilerine karşı tolerans gelişir.

2-Nöroleptik ilaçlar, şartlanmış refleksler üzerinde sedatif, hipnotik ve trankilizan ilaçlarınkinden farklı tesir oluştururlar. Nöroleptik ilaç verilen deney hayvanında şartlandırılmış-sakinme reaksiyonu (avoidance response) kaybolur, fakat şartlandırılmamış-kaçma reaksiyonu (escape response) pek değişmez. Sedatif hipnotik ilaçlar verildiğinde ise sakınma reaksiyonu kaybolduğu gibi, kaçma reaksiyonu da azalır veya kaybolur. Trankilizan ilaçların etkisinde sedatif-hipnotik ilaçlarınkine benzer.

3-Sedatif-hipnotiklere ve trankilizan ilaçlara göre (benzodiazepinler hariç) nöroleptiklerin güvenlik indeksleri yüksektir. CD50/ED50 Düşük potensli fenotiyazinler için 25-250, yüksek potensli piperazin fenotiyazinleri ve butirofenonlar için ise 1000'den yukarıdır. Ancak nöroleptikler çok yüksek konsantrasyonlarda yaygın SSS depresyonu ve koma oluşturabilirler.

4-Nöroleptikler dopamin reseptör blokajı yaparak etkilerini gösterirken sözü edilen diğer ilaçlarda antidopaminerjik etkinlik genellikle bulunmaz.

5-Çevreden gelen veya vücudun periferinden gelen stimülusların limbik sistem veya diğer ön beyin yapıları üzerine olan nörofizyolojik etkilerini selektif inhibe ederler. Buna karşılık beyin sapı retiküler formasyonun elektriksel stimülasyonu aynı yapılarda oluşan nörofizyolojik etkileri ise daha düşük derecede inhibe ederler. Bu fark diğer ilaçlarla nöroleptiklerle olduğu kadar belirgin değildir.

6-Nöroleptikler OSS ile ilgili etkiler oluştururken diğer ilaçlar bunu yapamazlar.

7-Nöroleptikler antikonvülsan etki göstermezler aksine konvülsiyon eşliğinde düşme ve epileptik kişilerde nöbetlerde sıklaşma meydana getirirler (prokonvülsifdirler).

8-Nöroleptikler belirgin antiemetik etki gösterirler.

NÖROLEPTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Nöroleptiklerin etki mekanizmasının anlaşılmasında dört önemli dönem söz konusudur. 1) Klinik ve ampirik dönem 2) Nörotransmitter metabolizmalarının araştırıldığı dönem 3) Reseptör ve ligand dönemi 4) Nöropeptitlerin araştırıldığı dönem

Nörobiyolojik çalışmaların tam olarak yapılamadığı ilk dönemde farmakolojik etkiler ilaçların hayvan ve insan üzerindeki gözleme dayanan davranış değişiklikleriyle açıklanmak istenmiştir. Buna göre amfetamin antagonizması, katelepsi oluşturulması, apomorfinin bağlı kısmının önlenmesi, koşullu davranışların

inhibisyonu, çevreyi tanımaya yönelik davranışların oluşan sedasyona bağlı olmaksızın azaltılması ve bunlara benzer birçok deneysel model geliştirilmiştir.

Daha sonra nörobiyolojik ve nörokimyasal çalışmaların yoğunlaşması bu maddelerin etkilerinde dopamin metabolizmasının rolü olacağını araya koymuş ve nörotransmitter kavramının geliştirilmesini sağlamıştır. Bugün için tüm soruları yanıtlayamamakla birlikte bu varsayım halen geçerliğini korumakta ve birçok çalışmalara konu oluşturmaktadır. Bu nedenle dopamin metabolizması ve reseptörleri üzerinde ayrıntılı olarak durulacaktır.

DOPAMİN METABOLİZMASI

Dopamin S.S.S'de NA gibi yaygın olarak bulunan bir katekolamin olup, dopaminerjik sinir uçlarında, NA'jik sinir uçlarındaki NA prekürsörü olan dopamin gibi sentez edilir. Ancak buralarda Dopamin B-OH enzimi bulunmadığından sentez zinciri dopaminde sonlanır.

Sinir uçlarındaki DA veziküllerinden sinaps aralığına verilen dopamin reuptake ile kısmen sinir ucunun sitoplazmasına geri döner. Presinaptik membranda dopamini içeri pompalayan aktif transport mekanizması, aynı işi noradrenerjik uçlarda noradrenalin için yapan pompadan farklıdır. Bu nedenle ilaçlara karşı reaksiyon farklıdır. Örn; Amfetamin DA reuptake'ini güçlü bir şekilde inhibe ederken, NA re-uptake'ine fazla etki etmez. Sitoplazma içindeki DA'nın bir kısmı veziküller içine girer. Bu sıradaki reuptake'i, rezepin ve benzeri ilaçlar inhibe ederler. Dopaminerjik sinir ucunda, sitoplazma içindeki DA MAO tarafından DOPAC'e yıkılır. Hücre dışında ise DOPAC, COMT tarafından metillenerek ana metabolit olan HVA'ye dönüşür. MAO inhibitörü ilaç verildiğinde DOPAC oluşumu azalır ve DA'nın büyük kısmı metillenerek 3-metoksitiramin haline geçer. Beyinde ekstrasellüler sıvıda ve BOS'taki DOPAC düzeyinin artması, HVA/DA oranının artması ve MAO inhibitöründen sonra 3 metoksitiramin birikmesi dopaminerjik nöronların aktivitesinin artmasının ve sinir ucunda DA turnoverinin hızlanmasının göstergeleridir.

Nitekim Carlsson ve arkadaşlarının 1963'de Klorpromazin ve haloperidol uygulanmasından sonra fare beyinlerinde dopamin metaboliti olan 3 metoksi tiraminin artmış olduğunu göstermesi dopaminerjik yollarda postsinaptik reseptörlerin antagonizmasının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Gerçekten de dopaminerjik iletim bir antagonizma tarafından bloke edilince bu nörotransmitter maddenin turnoveri bu antagonizmaya karşı koymak üzere artış gösterir. Sonuçta artan dopamin sentez ve parçalanması bunun metabolitlerinin (örn. 3 metoksitiraminin) de artmasına neden olur. Daha sonraları birçok deneysel yaklaşımlarda da onaylanan bu varsayım değişik dopamin reseptör alt tiplerinin bulunmasında ve bunların işlevlerinin belirlenmesinde ilk adımı oluşturmuştur.

DOPAMİNERJİK RESEPTÖRLER

Dopaminerjik reseptörlerin bazı çalışmalara göre 2, bazılarına göre ise 4 alt tipi olduğunun belirlenmesine karşılık D₁ ve D₂ reseptörlerine yönelik yapılan radyoligand çalışmalarında kullanılan agonist ve antagonistler, bu iki reseptörün ayrıca 2 alt tipi bulunduğu göstermiştir. Ancak bu çalışma tam olarak kanıtlanamamış ve her bir reseptörün kendi içinde dönüşüm gösterebilen ve iki ayrı pozisyona girebilen konumları olduğu, bu yüzden de sanki 4 ayrı tipte DA reseptörü varmış gibi bir izlenim alındığı bildirilmiştir (Sibley 1982).

Araştırmacıların çoğunluğu sonuç olarak nöroleptik etkiyi açıklamakta da kolaylık sağladığı için 4 tip reseptörün varlığını kabul etmektedirler.

D₁ RESEPTÖRLERİ

M.S.S'de hemen tamamı striatal internöron gövdelerinde yer alırken, MSS'i dışında paratiroid bezinin endokrin hücrelerinde, vasküler sistemde ve retina da bulunduğu bildirilmiştir.

Daima postsinaptik yerleşim gösteren ve ilk olarak üst servikal sempatik ganglionlar düzeyinde belirlenen bu reseptörler dopamine duyarlı membran adenilsiklaz enzimine bağlı olarak bulunur. Postsinaptik membran iç yüzünde bulunan bu adenilat siklaz enzimi, reseptörlerin uyarılması ile katalitik etkinlik kazanarak ATP'den CAMP sentezini artırır.

D₁ reseptörlerinin CAMP ile doğrudan bağlantısını gösteren yeni bir çalışma bu sonuca kesinlik kazandırmıştır. Buna göre spesifik bir fosfoprotein olan DARPP-32, DA'nın varlığında sıçan striatumunda CAMP'ye bağlı protein kinaz tarafından fosforile edilir. DARPP-32 beyinde D₁ reseptörlerine paralel bir dağılım gösterir. Sonuçta DARPP-32 fosforilasyonunu gerektiren protein kinazın bağlı olduğu CAMP'de D₁ reseptörlerine paralel bir dağılım gösterir.

Adenil siklaza bağlı olan bu dopaminerjik reseptörler için C15 flupentiksol veya flupentiksol özgül bir ligand oluşturur.

Antipsikotiklerin DA reseptörleri üzerinden adenilat siklazı inhibe edici etkisi vardır. Fenotiazinlerle tiyoksantenlerin antipsikotik etkinlikleriyle adenilat siklazı bloke etmeleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Yani zayıf adenilat siklaz blokajı gösterenler aynı zamanda zayıf antipsikotik etki gösterirler denilmiş olmasına rağmen butirofenon ve difenilbutil piperidin grubu ilaçların klinik etkileriyle uyumsuz biçimde adenilat siklaz üzerinde zayıf bir inhibisyon gösterdikleri hatta benzamid türevi ilaçların ise adenilat siklaz üzerine hiç bir etki göstermedikleri tesbit edilmiştir. Neden olarak ise bu ilaçların antipsikotik etkilerini D₂ reseptörleri üzerinden gösterdikleri bildirilmiştir.

D₂ reseptörlerinin M.S.S dışında retinada da bulunduğu belirtilmiştir. Bununla ilgili olarak DA'nın D₁ reseptörleri üzerinden retinada horizontal hücrelerde ışığa duyarlılığı kontrol altında tutan spesifik hiperpolarize potansiyellerin bir biçimde artmasına neden olduğu ve böylece retinanın ışığa duyarlılığında da önemli rol aldığı gösterilmiştir.

Farmakolojisi iyice bilinen bu reseptörlerin dopaminerjik agonist ve antagonistlere D₂ reseptörlerine daha düşük bir affinite gösterdikleri ve yine beyinde D₂ reseptörlerine göre daha düşük dansitede oldukları anlaşılmıştır.

Tıpta halen kullanılan ilaçların içerlerinde D₁ reseptörlerini selektif olarak bloke eden bir ilaç yoktur. Deneysel test ilaçları olan SKF 38393 bu reseptörlerin selektif agonisti, SCH 23390 ise selektif antagonistidir.

D₂ RESEPTÖRLERİ

D₂ reseptörleri MSS'de striatal internöronlarda, striatum efferent bağlantılarında, septumda ve septal bölgelerden hipokompusa giden kolinerjik nöronlarda bulunur. Diğer beyin bölgelerinden ve karotid arterde D₁ reseptörleri ile birlikte bulunur. D₂ reseptörleri dopaminerjik sinapslarda ve hipofiz ön lobunun dopamin ile inhibe edilen endokrin hücrelerinde fonksiyonel önemi olan presnaptik ve postsnaptik yerleşim gösteren eksitator özellikli reseptörlerdir.

D₂ reseptörlerinin D₁ reseptörlerinden farklı olarak adenilsiklazı genellikle etkilemediği fakat bazı yerlerde inhibe ettiği bildirilmiş olup bunun içinde GTP'nin ve inhibitör proteinin gerekli olduğu belirtilmiştir.

D₂ reseptörlerine spesifik olan ilaçların glutamat ve CCK sekresyonu üzerinde modüle edici etkiye bulunduğu söylenmekte olup bu etkinin presnaptik yerleşimli ve GTP den bağımsız olan D₂ reseptörleri üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir (Bazı araştırmacılara göre D₄).

D₂ reseptörleri için 3H-Spiperon ve 3H saluopirid özgül ligand olarak tesbit edilmiş olup hipofiz ara lobundaki D₂ reseptörlerinin uyarılması ile 3 fizyolojik sonucun ortaya çıktığı saptanmıştır; 1)CAMP sentezinin azalması 2)Plazma membranında spontan rejeneratif elektriksel aktivitenin azalması 3) melonosit stimüle edici hormon benzeri peptit salgısının azalması (Nevniere 1982).

D₁ ve D₂ reseptörlerinin postsnaptik membranda birbirlerinin fonksiyonlarını regüre eden sıkı bir ilişki içinde buldukları, ayrı antiteler olmadığı hatta D₂ reseptörlerinin aktivasyonunun D₁ reseptörü üzerinde inhibisyona yol açtığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada; striatumda DA turnoverindeki azalmanın D₁ agonisti ile inhibe edildiği, D₂ agonisti ile stimule edildiğinin bulunması, ayrıca bir diğer çalışmada CAMP'nin selektif D₁ agonistlerinden SKF 38393 tarafından artırılmasının, D₂ reseptörlerinin, selektif

etkili sulpirid tarafından blokajının potansiyelize etmesi D₁ ve D₂ reseptörleri arasındaki etkileşimin kanıtlarıdır. Fakat bunlarla birlikte sinapstaki dopamin düzeyinin bu etkileşimi değiştirebileceği de bildirilmiştir. Çünkü D₁ ve D₂ reseptörleri gövde hareketlerinin gerçekleşmesi anında sinerjik, hareketlerinin ortaya çıkışında birbirine zıt etki gösterirler.

Şizofreninin en azından prodüktif belirtilerinin dopaminerjik bir hiperaktiviteye bağlı olduğu düşünüldüğünde bu hastalığın oluş mekanizması D₁ ve D₂ reseptörleri açısından şöyle açıklanmaktadır. Dopaminerjik hiperaktivite, ilk olarak D₁ reseptörleri ile denetlenen bazal adenilat siklazın uyarılmasına neden olmakta, bu arada D₁ reseptörleri bu hiperaktiviteyi kompanse etmek için bir -up regulation-düzeni oluşturmaktadır. İşte bu D₁ reseptörü hiperaktivitesi ile D₁ ve D₂ reseptörleri arasındaki dengesizlik nedensellik açısından düşünülmektedir.

D₃ RESEPTÖRLERİ

Bunlar presnaptik yerleşim gösteren otoreseptörler olarak dopamin sentezini ve salınımını (-) feed-back mekanizma ile kontrol altında tutarlar. Dopaminin aşırı salınımı otoreseptörleri uyuyarak sinir ucunda hiperpolarizasyon meydana getirmekte, uzun süre uyarılması ise DA metabolizmasındaki hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin OH etkinliğini azaltarak dopamin sentezini frenlemektedir.

DA antagonistleri otoreseptörleri bloke ederek sinir ucundan DA salınımında artışa neden olmaktadır. Bu reseptörler postsnaptik DA reseptörlerine göre DA agonistlerine daha duyarlı antagonistlerine ise daha az duyarlıdır. Bu nedenle de amfetamin gibi DA agonistleri düşük dozda ilk kez verildiğinde antipsikotik etkinlik meydana getirirler.

Şizofrenideki fonksiyonelliğin (belirtilerin) dopamin otoreseptörlerinin agonistlerinin tüketimi sonucu gelişmiş olabileceği de açıklanmaktadır.

Bu reseptörlerin düşük dozlardaki bazı nöroleptiklerle (sulpirid-pimozid gibi) blokajının dopamin salınması üzerine inhibitör geri denetimi ortadan kaldırarak daha fazla dopamin salınmasına ve D₁ ve D₂ reseptörleri üzerine dopamin etkisi ile eksitasyona neden olabileceği böylece (-) belirtiler üzerine nöroleptik dis-inhibitör etkinin olabileceği de belirtilmiştir.

D₄ RESEPTÖRLERİ

D₄ reseptörlerinin korteksten striatuma gelen sinir terminalerinde lokalize olduğu bildirilmektedir. Postsnaptik yerleşim gösteren ve inhibitör özellikte olan bu reseptörlerin dopamin agonistlerine karşı afiniteleri bulunmamaktadır. Esas olarak sulpirid gibi benzamid türevi nöroleptiklere affinite göstermektedirler. Düşük dozlardaki bu nöroleptiklerle

inhibitör doğadaki bu reseptörlerin bloke olması sonuçta dopaminerjik aktivite oluşturmaktadır.

Bu dopamin reseptörlerinin etki farklılığına göre sonuçta, postsinaptik D1 ve D2 reseptörlerinin blokajı dopaminerjik iletimi inhibe ederken presinaptik D3 reseptörlerinin blokajı dopamin salınması üzerine inhibitör geri denetimi ortadan kaldırdığı için dopaminin sinaptik aralıkta birikmesine yine inhibitör özellikle olan postsinaptik D₄ reseptörlerinin blokajı da dopaminerjik aktivasyona neden olacaktır.

Reseptör ve ligand kavramının gelişmeye başladığı dönemlerde ligandların tutulmasının geliştirilen histofloresans teknikleri ile gösterilmesi nöroleptiklerin etki mekanizmalarının anlaşılmasında ve etkilerini gösterdikleri beyin bölgelerinin belirlenmesinde önemli katkıları olmuştur. Buna göre mezolimbik sistem interpedinkuler bölgeden başlar. Akkubens çekirdeği, stria terminalisin interstisiyel çekirdeği ve olfaktor tuberkule dağılır. Duygu-durum, psikomotor davranış ve emosyonel durumdan sorumludur. Mezolimbik işlev bozukluğunun putatif dopaminerjik hiperaktivite sonucu (+) belirtilerinden olduğu ileri sürülmüştür.

Mezokortikal sistemi ventral segmental sahadan başlar. Prefrontal ve singulat kortekste sonlanır. Bunun yanında mezokortikal işlev bozukluğunun ise putatif dopaminerjik hipoaktivite sonucu negatif belirtilere neden olduğu belirtilmektedir.

Nigrostriyal sistem substantia nigradan başlar. Kaudal çekirdek ve putamen de sonlanır. Ekstrapiramidal sistemin önemli bir bölümüdür. Davranışların ortaya çıkmasında gerekli olan genel uyanıklık ve dürtü düzeyini denetlediği, hareketlerin düzenlenmesinde ve tamamlanmasında rol oynadığı, nöroleptiklerin EPS yan etkilerinin oluşumunda etkili olan sistemdir.

Substantia nigra-Periventriküler çekirdek çevresindeki hücrelerden başlar. Hipotalamusta sonlanır. Hormonal düzenleme ve gonadotropinlerin salgılanmasında önemli rol oynar. Hiperprolaktinemi ve growht hormon salınımının azalması nöroleptiklerle, bu sistem üzerinden gerçekleşir. İnsotohipotalamik bölge, termoregulasyondan, medüller periventriküler bölge yeme davranışı ve kusmadan sorumlu görülerek nöroleptiklerin etkilerindeki rolü anlaşılmıştır.

Sülpirid, tiyoridazin, klozapin gibi nöroleptikler daha çok mezolimbik ve mezokortikal bölgelere etki ettiği için daha az nörolojik yan etki oluştururlar. Buna karşılık haloperidol, flufenazin, pimozid gibi Nöroleptikler her 3 beyin bölgesinde de etki gösterirler. Tubero-infundibuler sistem hepsi ile etkilenmekle birlikte esas olarak sülpirid tipi benzamidlerle etkilenirler.

Şizofreni fizyopatolojisi üzerine yapılan radyoligand çalışmalarında nükleus kaudatus, nükleus akkubens ve putamen de hastalığın primerpatolojisi olarak D2 reseptörlerinin sayısında artış olduğundan

bahsedilmiştir. Bu çalışmadaki asıl problem reseptör sayısındaki artışın hastalığa bağlı primer bir patolojiyi mi yoksa uygulanan nöroleptik tedaviye sekonder mi olduğudur. Crow (1980)'ün tedavi görmemiş az sayıda şizofren hastada D₂ reseptörlerinin artmış olduğunu bildirmesine karşılık sonraki araştırmacılar D₂ reseptörlerindeki artış nöroleptik kullanımına başlamışlardır (Reynoldol 1981) Fakat Huntington Koreli hastaların uzun süreli nöroleptik kullandıkları halde onlarda DA reseptör artışının primer patoloji olduğunu düşündürmektedir.

Şizofrenide DA hipotezinin ortaya atılması birbirini destekleyen verilerle olmuştur. Bunlar; 1)Amfetamin gibi uyarıcı ve MSS'de DA aktivasyonuna neden olan bir ilacın normal kişilerde psikoz benzeri bir tablo ortaya çıkarması. 2)Rezerpin gibi DA aktivasyonunu azaltan ilaçların psikotik tabloyu hafifletmesi ve postsinaptik DA reseptör blokajına neden olan nöroleptiklerin hastaları remsiyona sokması 3)Şizofrenik hastaların postmortem beyin tetkiklerinde ve PET ile yapılan çalışmalarda DA reseptör dansitesinde artış gözlenmesi 4)Şizofrenlerde DA hiperaktivasyonunu destekler biçimde DA metabolitlerinin (HVA gibi) biyolojik sıvılarda (BOS, kan, idrar gibi) normalden farklı düzeylerde olduğunun saptanması .

Ayrıca DA reseptörleri ile ilgili olarak henüz daha tartışmalı olan DA agonist ve antagonistlerin bağlandığı yerler açısından; sodyuma bağımlı ve sodyumdan bağımsız bağlanma yerleri olarak bir ayırım yapılmıştır. Buna göre sodyuma bağımlı olan yerlerde herhangi bir ligandın bağlanması ya da bağlandığı yerden ayrılması için sodyuma ihtiyaç varken (Sülpirid gibi) sodyuma bağımsız olan yerlerde bölge birşey söz konusu değildir.

NORADRENALİN ÜZERİNE NÖROLEPTİKLERİN ETKİSİ

Bazı nöroleptikler noradrenalin (NA) sentez ve salınımını etkiler.Çoğunlukla postsinaptik adrenerjik reseptörlerin blokajıyla S.S.S'de sedatif etkiye, periferde ise ortostatik hipotansiyona, refleks taşikardiye ve ejakulasyon inhibisyonu gibi yan etkilere neden olurlar.

Bazı nöroleptiklerin sedatif etkileri, NA'jik sistem üzerine alan etkileriyle açıklanırken aynı sistemin etkilenmesi sonucu bir antipsikotik etkinin oluşması olasılığı zayıf kalmaktadır.Fakat bazı süregen şizofrenlerde limbik sahalarda gösterilen NA miktar artışı ve limbik sistemde NA ile uyarılan adenilat siklaz etkinliğinin nöroleptiklerle deneysel olarak bloke edilmesi sonucunda oluşan noradrenerjik hipoaktivite antipsikotik etkinlik lehine bir bulgudur.

Haloperidol,tiyoridazin,flupentiksol gibi nöroleptiklerin sedatif etkilerini post sinaptik adrenerjik reseptörleri bloke ederek yapmalarının yanında klozapin,

klorpromazin ve klorprotikzen gibi nöroleptikler presinaptik adrenerjik reseptörleri (otoreseptörleri) uyarak dolaylı yolla periferde (ortostatik hipotansiyon, ejeküasyon inhibisyonu gibi) ve SSS'de (sedatif etki) adrenerjik etkinlikte azalma meydana getirirler.

Nöroleptikler DA dışında NA'nın yanında serotonin, Ach, histamin ve bazı nöroleptikler üzerinden de etki gösterirler.

Nigrostriatal sistemde var olan DA-Ach dengesi nöroleptik kullanımıyla Ach lehine bozulur. Ach, DA üzerinde modüle edici bir etkiye sahiptir. Antikolinergik etki ise DA reseptör blokajında herhangi bir değişiklik oluşturmadan DA turnoverindeki değişimleri azaltır.

Bazı nöroleptikler (tiyoridazin-klozapin gibi) postsinaptik muskarinik ve serotonerjik (5HT₂) reseptör blokajı yaparlar. (D₂ reseptörlerine göre bu reseptörleri 20-50 kat güçlü bir biçimde etkilerler.) Bu nedenle meydana gelen antikolinergik etkileri sonucunda, idrar retansiyonu, hafıza bozuklukları, ağız kuruması, bulanık görme, kabızlık ve duraklayarak konuşma gibi yan etkilere neden olurlar. Ancak bunun yanında önemli bir avantaj olarak diğer nöroleptiklerin çoğunluğuna göre daha az EPS meydana getirirler.

Nöroleptiklerin histamin reseptörleri üzerine olan periferik etkileri dışında çocuklarda sedasyonu sağlamak için kullanıldığı bilinmektedir.

Son zamanlarda gösterilen nöroleptik-nöroleptik ilişkilerinin bazı yönleri tam olarak açıklanamamakla birlikte ileriki yıllarda bu etkileşimlerin bir çok noktaya açıklık getireceğine inanılmaktadır. Nitekim tiyoridazin, klorpromazin, trifluperozin ve pimozid gibi ilaçların hücre içi kalsiyum dengesini değiştirdiği bilinmektedir. Bu etkilerin oluşmasında kalsiyum kanallarının blokajı yanında bu nöroleptiklerin kalmodulin üzerine bağlanarak da kalsiyum pompasını inhibe ettikleri belirtilmiştir. Yine GABA ve CCK üzerine yapılan çalışmalarda şizofrenik hastalarda GABA azalmasının etyolojide rol oynayabileceği, bu arada CCK ile DA'nın limbik bölgelerde yanyana bulunduğu, bu nedenle de DA hiperaktivasyonu sonucunda CCK'nın normalde artması beklenirken; CCK'nın GABA'eriik nöronlarda kotransmitter olarak bulunması ve de GABA azalmasına bağlı olarak, CCK'nın de azalmış olduğu belirtilmiştir. Öteyandan CCK'nın DA üzerine inhibitör bir etkisinin bulunduğu ve bu etkisinin muhtemelen DA'jik aktivasyonu inhibe etmesi şeklinde olduğu söylenmiştir (Van Reo 1983) nöroleptiklerden haloperidol'un; striatumda GABA miktarını artırırken substantra nigra'da GABA'eriik reseptörlerin yoğunluğunu azalttığı gösterilmiş yine haloperidol ile SSS'lerin birçok bölgesinde enkefalin, metenkefalin ve P maddesi miktarlarında değişim meydana getirdiği örneğin striatum velocus nigerde DA, Ach ve P maddesi nöronlarının arasındaki bağlantılara uygun olarak P maddesinin azaldığı, ilginç olarak ta nöroleptiklere bağlı olarak gelişen parkinsonoid

sendromda P maddesinin azalmasının da rol oynadığı belirtilmiştir.

Bütün bu bilgilerin ışığı altında psikozların fizyopatolojisinde sadece dopaminerjik bir hiperaktivasyonun sorumlu olduğunu varsaymanın bugün için geçerli olduğunu kabul etmek biraz zorlaşmaktadır.

NÖROLEPTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Nöroleptiklerin sınıflandırılması öncelikle kimyasal özellikleri ve etki hızı ile süresine göre yapılmıştır. Kimyasal sınıflandırmada; uzun yıllar kullanılan N.L.ler 2 homogen kimyasal sınıf altında toplanabilmiştir. Bunlar klorpromazinin ait olduğu fenotiyazin sınıfı ile haloperidolün ait olduğu butirofenon gruplarıdır. Son zamanlarda değişik kimyasal yapıda moleküllerin ortaya çıkması (örn. sülpirid, pimozid gibi) bu kimyasal sınıflamanın pratik yararını ortadan kaldırmıştır.

Genel olarak nöroleptikleri şöyle sınıflandırabiliriz;

1)-Fenotiyozin Türevleri:

Nöroleptik ilaç gruplarının ilk üyesi olan klorpromazinin prototip olarak yer aldığı bu kimyasal grupta normalde bir nitrojen atomu ve bir sülfür atomu içeren merkezi bir halkayla trisiklik nükleuslu 2 benzen halkası bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşiklere bir tersiyer aminle sonlanan bir C zinciri bağlı olup, bu yan zincirlerin yapısına göre de ; alifatik, piperideli ve piperazinli fenotiyazinler olarak alt gruplara ayrılmışlardır.

a)-Alifatik Fenotiyazinler : Prototipi klorpromazin olan bu grup sedatif özellikleri ve otonomik yan etki meydana getirmeleri açısından önemlidir.

Klorpromozin (largactil-Flexin)
Levomepromazin
Okosmemazin
Siamemazin
Alimemazin -(Nedeltran)
Promazin- (Sparmtiorazin)
Triflupromazin-(Vesprint-Siquil)
Asepramozin-(Plegicil)

bu grup içerisinde yer almaktadırlar. En sık kullanılan ve prototip olan ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir.

Klorpromazin Laborit ve Huguenard bu ilacın 2 tipte farmakodinamik etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. 1) Analjezik, anestezik ve hipnotiklerin etkisini potansiyelize eder. 2) Sempatikolitik, antiemetik ve hipotermik etkilidir. Etkisi daha çok diensefalik ve menensefalik bölgelerdedir. Ayrıca motornöronlar üzerindeki supraspinal fasilatör etkiyi süpürse ederek çizgili kaslarda gevşeme yapar. Omurilikte ara nöronları bloke ederek polisinsaptik refleksleri inhibe eder O.S.S. ile ilgili olarak güçlü adrenerjik reseptör bloke edici etkisi sonucu ortostatik hipotansiyon geliştirir. Bu

etkisinde bulber ve hipotalamik vazomotor merkezi deprese etmesinin de katkısı olduğu belirtilmektedir. Klorpromazin insana 25-50 mg dozunda oral veya i.M. verildiğinde "Nöroleptik sendromu belirtileri" oluşturur. Toksikitesi çok yüksek olmayıp oral alımı ile barsak sisteminden tam olmayan bir emilime uğrar. Oral alınan klorpromazin plazma piki 2-4 saat sonra oluşur. iM kullanımında ise emilim daha etkili ve 4-10 kat daha fazladır.(oral alıma göre) %90-95 oranında proteinlere bağlanır Beyin/plazma oranı 4-5 civarındadır. Damar içi yoldan tek doz kullanımı sonrası kan düzeyi hızla azalır. Plazma yarı ömrü 4-10 saattir.

Curry, uzun süre tedaviler sonucunda klorpromazinin yarı ömrünün çok uzadığını bildirmiştir. Dahl'da klorpromazin yarı ömrünün 20-103 saat olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular ilacın farklı dokularda depo edildiğini düşündürmektedir.

Uzun süreden beri tedavi gören hastalarda klorpromazin plazma düzeyinin 10-1300 ng/ml arasında olduğu görülmüş olup böyle farklı plazma düzeyi vermesi ve dozun azalması şu şekilde açıklanmaktadır. 1). Hepatik mikrozom düzeyinde oto-endüksiyon fenomeni 2) Barsakların motilitesi üzerine klorpromazin etkisi sonucu emilimin azalması.

168 tane metaboliti olup, bunlara arasında 7-OH ve N-desmetil klorpromazin farmakolojik olarak aktiftir. Bu metabolitlerin klorpromazin tedavi edici etkisi ve yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oral alımında genellikle 200-800 mgr düzeyinde kullanılır. Başlangıç dozu, cevabı titre etmek için 3 veya 4'e bölünerek doz ayarlandıktan son 1 kez de verilebilir. Maximum doz; 2grdır. Akut durumda p.e 25mgr verebilir. Çocuklarda 1 kezlik doz 0,5mgr/kg olup yaşlılarda ise mutad dozun 1/3 veya 1/2 si verilmelidir.

Klorpromazin placentayı kolayca geçer. Fetusta adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olabilir. Etki alanı geniş olup, psikotik anksiyete hallerinde psikomotor agitasyonlarda ve özellikle mani eksitasyonlarının akut hecmelerinde kullanılabilir. Diğer nöroleptiklerden yüksek potansil olarak haloperidol ile kombine edilebilir. Uyku hallerinde barbituratların etkisini potansiyalize eder.

Biyolojik toleransı iyi olup bazen iktet, nadiren agranülositoz, akineto-hipertonik bir parkinsoniyen sendrom, ortostatik hipotansiyon, ışığa duyarlı deri belirtileri (fotosensibilite), amenore, galaktore, seksüel isteksizlik, kilo alma gibi yan etkileri olabilir. Nitekim bu yan etkilerin çoğunluğu diğer nöroleptikler için de geçerlidir.

b) Piperazin Yan Zincirli Fenotiyazinler: Prototipi flufenazindir. Bu gruptaki ilaçlarla ilk olarak psikotik inhibisyon tablosunu ortadan kaldıracı dis-inhibitör bir etki gözlenmiş olup böylece nöroleptiklerle sedatif etki dışında bir anlamda zıt bir etkinin de söz konusu olabileceği anlaşılmıştır. Bu grupta çok güçlü

nöroleptikler bulunmakla birlikte çoğunun nörolojik yan etkiler oluşturabileceği de bilinmelidir.

Proklorperazin

Tiyoproperazin

Flufenazin (Moditen)

" enantat -(Moditen retard)

" dekonat -(Prolixin)

Trifluperazin - (Telazin - Terfluzine)

Oksoflumazin - (Mafestil)

Perfenazin (trilafon)

Dikisirazin

Perazin-(Takilon) bu grup içerisinde yer alan ilaçlardır.

Flufenazin : Uzun etkili NL ilaçlardan olup, 7 karbon enontat ve biraz daha uzun etkili olan 12 karbon dekonat esteri bulunmaktadır. Dekonoat formu daha güvenilir olup klinik etkisinin oral alınan flufenazine benzer olduğu belirtilmektedir. Bu bileşiklerin serbest ve etkin olduğu kabul edilen antipsikotiklerin prekürsörleri ya da ön ilaçları olarak etki gösterdiği sanılmaktadır. Bunlar, esterin vücut yağ dokusunda ve diğer dokularda depolandığı yerlerden sekonder olarak yavaş salınması sonrası plazma ve birçok dokuda esterazların etkisiyle etkilerini gösterirler. Bu grup mg ağırlık itibarıyla en fazla etkinlik gösteren fenotiyazin grubudur.

Dekonoat dozunu belirlerken 0,5-1cc gibi bir başlangıç dozu verilir. Eğer daha çok ilaç gerekiyorsa; 3-7 günde bir 0,5 cc enjeksiyon daha yapılır. 3-4 hafta sonra verilen ilaç miktarı toplanarak daha sonraki dozun belirlenmesinde kullanılır. Dekonoat formunda doz uyarlaması doz süresi içinde yapılmalıdır. Doz süresi sonunda semptomlar yenilemiyorsa süre azaltılabilir. Flufenazinin tek enjeksiyondan sonraki yarılanma ömrü 7-10 gün, tekrarlanmış enjeksiyonlar sonrasında ise 14 gün kadardır. İlk uygulandığında daha önceden belirlenemeyen tepeler noktalara kısa bir sürede ulaşabileceklerinden önemli yan etkileri görülmesi halinde dozun azaltılması, intervalin uzatılması yada periyodik olarak antikolinerjik verilmesi gerekir.

Düşük dozlarda trankelezan, yüksek dozlarda katatonu yapıcı etkisi olup hafif kişilik bozukluklarında, nevroitik anksiyete durumunda da olumlu sonuçlar verebilir. Şizofreninin paranoid ve hebefrenik formlarında, inhibisyon çözücü, antihalüsinatuar ve antideliran olarak da etkilidir. Flufenazin grubunun güçlü antiemetik ve antivertigo etkisinin yanında EPS'yi fazla etkilediği ve diğer fenotiyazin türevlerine göre sedatif etkisinin daha az olduğu da bilinmektedir.

c) Piperidin Yan Zincirli Fenotiyazinler : Prototipi tiyridazin olup, bunlar da nörolojik yan etkilerin daha az görülmesine karşın nöroleptik etkileri daha ılımlıdır.

Tiyridazin (Melleril)

Tiyridazin HCL (Mellerettez)

Pipotiyazin (Piportil)

Properisozin

Primetozin - bu grup içerisinde yer alan ilaçlardır

Tiyoridazin - Santral orijinli adresempatolitiktir. Terapotik plazma düzeyine uyan konsantrasyonlarında nöronların ve düz kasların yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder. Güçlü antikolinjerik etkisi ile birlikte EPS yan etkisi en az olan flufenazindir. Toksisitesi klorpromazine göre daha az olup oral alınımından 2-6 saat sonra plazma piki gösterir. Plazma yarı ömrü gençlerde 6-42 saat, yaşlılarda 20-50 saattir. Organizmada metabolize edilmesi sonucunda aktif 2 metaboliti-mezoridazin (irdonil) ve sülfidoridazin ortaya çıkar. Bunlardan mezoridazin ilaç olarak ta kullanılmaktadır. Uzun süren tedavi sonrasında tiyoridazin plazma düzeyi totalin %10-20'si kadar, mezoridazin ve sülfidoridazin bu oranın daha büyük bir bölümünü oluşturur.

Klinikte, sülfidoridazin ve mezoridazinin yüksek dozda plazma düzeyleri ile EKG anomalileri arasında bir ilişki olduğu ayrıca tiyoridazin ile suisid girişiminde bulunanlarda bu ilacın kardiyotoksik etkisinin neden olduğu düşünülmüştür.

Tiyoridazin düşük dozlarda iyi bir sedatif ve anksiyolitik iken yüksek dozlarda özellikle prodüktif fazdaki şizofrenler için olumlu etkiler gösterebilen bir nöroleptiktir. Başlangıç dozu 150-300 mg olup, yetişkinlerde doz aralığı 100-200 mgr arasında iken çocuklarda 1-3 mg/kgdır. 800mgr'in üzerinde yetişkinlerde irreversible pigmenter retinopati meydana getirme riski nedeniyle kesinlikle kullanılmaması önerilmektedir.

Tiyoridazinin yan etkilerinden ; yine erkeklerde ejakülasyon inhibiyonu meydana getirmesi de önemli olup, bu etkisinin antagonist etkinliği nedeniyle vas deferens düz kaslarını inhibe etmesine bağlı olabileceği (antikolinjerik etkilerine ek olarak) ileri sürülmüştür.

Yaşlı hastalarda trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanımının bazen olumlu sonuçlar verdiği de belirtilmiştir.

2) Butirofenon Türevleri :

Santral analjezik dekstromoramid türevi olan haloperidolün özellikle prodüktif dönemdeki şizofreni semptomları üzerine hızlı bir şekilde etki etmesinin belirlenmesi psikiyatrye en güçlü nöroleptik ilaçlardan birinin kazandırılmasını sağlamıştır.

- Haloperidol (Norodol, Haldol)
- Haloperidol dekonat
- Pipamperon (Dipiperon)
- Benperidol (Frenactil)
- Droperidol (Dehydrobenzperidol)
- Trifluoperidol (Triperidol)
- Melperon (Buronil)
- Domperidon
- Fluanisol . Bu grup ilaçlardandır

Bunların sağaltımsal etkileri kendi aralarında farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin; haloperidolün güçlü antipsikotik etkinliği varken, droperidol veya fluonizol sedatif, trifluoperidol ise dis-inhibitör etkilidir.

Haloperidol Fenotiyazinlerden adrenolitik etkisinin ve periferik vejetatif sinir sistemine etkisinin olmamasıyla ayrılır. Fenotiyazinlerden, farmakolojik etkinlik bakımından piperazin grubuna benzerlik gösterir. Oral alımı sonrasında plazmatik pik 2-6 saat sonra görülürken, p.o. alımı sonrasında 60-90 dk. arasında plazmatik pik seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü ise 10-35 saattir. Yapılan çalışmalarda ilacın plazma düzeyi ile EPS belirtileri arasında bir ilişki olduğu, plazma seviyesi 10-15 mg/ml'nin üzerine çıkarsa ; EPS belirtilerinin daha fazla önem kazanacağı bildirilmiştir.

Haloperidolün enjeksiyon bölgesinde ağrı ve irritasyon yapmaması, buna karşın klorpromazinin lokal inflamasyon yapması, ayrıca haloperidolün 5 mg'lık ampulünün 1 ml olmasına rağmen klorpromazin 100mgr amp.nün 20 ml. olması ve doz etkinliğinin aynı olması p.o. kullanımda haloperidolün üstünlüğüdür.

Kr. reflakter şizofrenide yükleme dozu 6-15 mg/gün den başlayarak giderek artırılır ve genelde 15-20 mgr ile devam edilir. Ortalama günlük dozu 5-60 mg arasındadır.

Psikotik sendromlar dışında, hemiballismus, spazmatik tortikolis,, Gilles de la Tourette sendromu, Huntington koreisi ve bazı obsesyonel nevrozlarda da oldukça etkilidir.

Haloperidol Dekonoat: Diğer depo nöroleptiklerden yapısından tersiyer bir alkol taşıdığından (diğerleri primer alkol taşırlar) daha uzun etkili bir ilaçtır. Farmakokinetik özellikleri haloperidole benzer. Oral haloperidol ile idame tedavisi güvenilir bir yöntem olduğundan, depo preparatlarının kullanılması önemli bir üstünlüktür. Depo haloperidolün, oral haloperidole göre daha az EPS ye neden olduğu bildirilmiştir. Genelde 4 haftada bir 50 mgr önerilmekle birlikte 1982'den bu yana yapılmış çalışmalarda aylık doz aralığı, 50-270 mgr arasında tutulmuştur. Kullanımında; oral haloperidol alınırken ,dekonat şekli başlanıp, oral dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.

Plazma doruk düzeyine 6 günde ulaşır. Yarılanma ömrü 3-4 haftadır. Sonuçta ayda bir uygulandığından denge düzeyine 2-4 enjeksiyondan sonra ulaşılır.

3) Difenilbutilpiperidin Türevleri :

Prototipi pimozid olan bu bileşikler, bisiklik yapıda olup, butirofenonlara benzerler.

- Pimozid (Nörofren, Orap, Orap forte)
- Penfluridol (Semap)
- Fluspirilen (Imap) Bu grupta yer alan ilaçlardır.

Pimozid: Beyinde DA reseptörlerini NA'jik reseptörlere göre daha selektif bir şekilde bloke eden bir ilaç olup, fenotiyazinlere göre daha düşük EPS yan etkilerine neden olup, güçlü antipsikotik etkinlik göstermesi nedeniyle aslında atipik antipsikotikler içine dahil edilmiştir. Pimozidin kalsiyum antagonisti özelliğinin yanında 3H naloksanın, opiat reseptörlerine bağlanmasını inhibe etme özelliği, şizofrenin (-) semptomları üzerinde diğer nöroleptiklere göre daha etkin olmasını sağlamıştır. Kalsiyum antagonisti özelliğinin olması nedeniyle diskinezik belirtilerin daha az oranda görülmesi beklenirken %25 olguda geç diskineziye benzer bukkolingomastikator diskinezinin geliştiği gözlenmiştir. Pimozidin yüksek doz kullanımında sedatif etkisinin bulunmaması nedeniyle özellikle psikomotor retardasyonu olan, apatik ve otistik hastalarda kullanılması önerilmektedir. En önemli endikasyonu; monoseptomatik psikozlarla, tek hezeyanlı, bozukluğu olan hastalardaki kullanımınıdır. Bunlardan başka hipotansiyon geliştirme riskinin azlığı nedeniyle postpartum psikoz tanısı almış olan olgularda da güvenle kullanılabilir. (Barnes 1983).

Mide barsak kanalından absorpsiyonu kısmen yavaş olan pimozidin, oral alındıktan sonra plazma doruk konsantrasyonuna ulaşması 8 saat sürer. Eliminasyon yarılanma ömrü 53 saat olup, bu nedende de depo nöroleptiklere benzer şekilde kronik şizofrenlerde kullanım kolaylığı söz konusudur. Günde tek doz verebilir. Yine bir uygulama olarak; idame tedavisi sırasında, kronik olgularda haftada tek doz verilmesinin yeterli olacağı sonucunun çıkarılması önemlidir. (İskoç şizofreni araştırma grubu 1988)

Akut olgularda 10 mg/gün, idame tedavisi için ise 2-6mg/gün kullanımı yeterli görülmekte olup 60mg/gün dozajında dahi tolere edilebileceği belirtilmiştir.

4) Benzamid Türevleri:

Aslında antiemetik olan metaklopramid türevleri deneysel araştırmalarda bu etkisi dışında etki göstermezken, insanda nöroleptik etkisi belirlenmiş bir gruptur. Atipik antipsikotikler bölümünde ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Bu grupta -

sülpirid (Dogmatil)
sultoprid
Trapid bulunmaktadır.

5) Tiyoksanten Türevleri :

Tiyosantenler, fenotiyazinin moleküler düzeyde değişikliğe uğraması sonucunda meydana gelmişlerdir. Molekülün merkezi halkasında, O₂ atomu içeren ve ksatenin sülfür içermekte olan yapısal anatoloji bulunduğundan dolayı tiyoksantenler denilmiştir.

Alifatik-klorprotiksen (Taractant)
Piperazin-tiyotiksen (Navane)
Sisklopentiksol (Cisordinol)
Flupentiksol (Fluanxol)
züklopentixol (Clopixol) Bu grup içinde yer alan ilaçlardır.

6) Dibenzadiazepin Türevleri :

Bunlar atipik nöroleptikler içinde yer alır. (Merkezi halkada 2 N atomu (nitrojen) vardır.)
Klozapin (Clozaril-Leponex)
Fluperlapin

7) Dibenzoksapin Türevleri :

Merkezi halkada 2 nitrojen atomu yerine bir O₂ atomu bulunur.
Loksapin (Ioxitane)

8) Dibenzotiyazepin Türevleri :

Merkezi halkada 2 nitrojen atomu yerine sülfür atomu vardır.

Metiyapin
Klotiyapin
Metiyapin, Klotiyapin ve Loksapin güçlü antidopaminerjik ve güçlü EPS özelliği olan tipik antipsikotiklerdir. Antipsikotikler etkinlikleri gösterilmiş olan diğer moleküller içinde.

İndol Türevleri: Okorperdin (opertil)

Molindon (Moban) gibi ilaçlarda bulunur. Bunların yanında uzun seneler genellikle nöroleptik ilaçlarla antidepresanların birbirlerinin antagonisti gibi etki ettikleri bu nedenle bileşimlerinin kullanılmayacağı düşünülmüş olmasına rağmen Karbipramin adlı ilacın gerek deney hayvanlarında gerekse klinikte, ne gerçek bir antidepresan ne de nöroleptik gibi etki ettiği, ancak özellikle defisitler şizofrenide kullanılabilecek desinhibitör bir nöroleptik olduğu belirtilmektedir.

Revol ve Lambert nöroleptiklerin sınıflandırılmasını diğerlerinden farklı olarak; soldan sağa, yani en sedatiften en insizif olanlara doğru olacak şekilde yapmışlardır. İnsizif sözcüğü kural olarak sedatif etkisi ve kardiyotoksik etkileri çok az oran, sıklıkla EPS yan etkileri ortaya çıkaran, güçlü antidopaminerjik etkileri olan nöroleptikler için kullanılmaktadır. Sedatif etki ise sadece, burada, insizif etkinin tersi olarak değil; DA'nin dışında bir çok biyolojik sisteme etkili olması ve daha düşük bir antidopaminerjik aktivite anlamında kullanılmaktadır.

Bazı klinik etkilerine göre ise Deniker 3 tip sağılıcı etkiyi göz önünde bulundurarak sınıflandırmayı; a) Sedatif etkililer b) orta etkili ve polivalan nöroleptikler ve c) desinhibitör veya stimulan nöroleptikler diye yapmıştır. Deniker'in bu sınıflaması, Ginested'in bazı küçük değişiklikleri önermesi ile yeniden düzenlenmiştir. Buna göre ;

- a). Sedatif nöroleptikler ;
Klorpromazin
Levomepromazin
Siamemazin
Sülpirid (yüksek dozda)
- b). İlimli nöroleptikler ;
Pimozid
Properisiazin
Tiyoridazin.
- c). Güçlü nöroleptikler ;
Flufenazin
Haloperidol
Tiyoproperazin
- d). Desinhibitör nöroleptikler;
Karbipramin
Perifenazin
Pipatiazin
Proklorperazin
Sülpirid (düşük dozda)
Trifluoperazin
Triperidol

Bu sınıflandırmada, alt gruplar yan etkileri açısından şu şekilde değerlendirilmiştir.:

	Depresyon oluşturu yan etki	Nörolojik yan etki	Endokrin yan etki	Nörovejetatif yan etki
Sedatif Nöroleptikler	zayıf	zayıf	zayıf	yüksek
İlimli Nöroleptikler	çok zayıf	zayıf	yüksek	zayıf
Güçlü Nöroleptikler	yüksek	yüksek	zayıf	
Desinhibitör Nöroleptikler	çok zayıf	çok yüksek	zayıf	zayıf

Nöroleptikler, doza bağlı olarak ta sınıflandırılmışlardır. Çünkü aynı N.L. ilacın farklı klinik durumlarda, (hatta birbirine zıt patolojik durumlarda; (negatif) ve (pozitif) şizofrenlerde olduğu gibi) dozunu ayarlamak suretiyle faydalı olması söz konusudur. Buna göre nöroleptikler,

1) Düşük dozda sedatif, yüksek dozda antiprodüktif etkili olanlar, Örn.levomepromazin, properisiazin, siamemozin, tiyoridazin gibi.

2) Sadece antiprodüktif etkinliği yüksek olanlar; Örn. haloperidol, klorpromazin, sulaprid gibi.

3) Düşük dozda antidefisiter, yüksek dozda antiprodüktif çok yüksek dozda ise sedatif etkili olanlar, Ör. flufenazin, perfluridol, primazid, pipotiyazin, proklorprazin, sülpirid, tiyoproperazin, trifluoperidol gibi.

Nöroleptikler doz derecelerine göre ayrıca monopolar ve bipolar diye de sınıflandırılmışlardır. Monopolar-daima sedatif etkileri olup, nörovejetatif etkileri daha belirgin olan grup. Bipolar nöroleptikler ise Düşük dozda önce stimulan daha sonra desinhibitör olup, dozun artışı ile sedatif ve redüktör etki gösteren grup.

Nöroleptiklerin kullanımında, yüksek, düşük veya optimal dozaj uygulanması halen daha değişken olup ampirik olarak uygulanmakta ve kullanım sırasında yarar-zarar oranının kullanılan, pozoloji ile ilişkin olduğu da düşünülmektedir.

Sonuç olarak nöroleptiklerin sınıflandırılmasında, gerek farmakolojik gerekse sağaltımsal açıdan, düşük veya yüksek dozda verilmesinin, sadece farklı değil, aynı zamanda zıt etkiler yapabiliyor olmaları en önemli güçlük nedeni olarak bilinmektedir.

NÖROLEPTİKLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kullanılacak ilacın etkinliğinin, bir oranda ilacın belli bir zamanda, etki edeceği yerde yeterli düzeyde olmasına bağlı bulunması, o ilacın kinetik özelliklerinin de bilinmesini gerekli kılar.

Nöroleptikler oral olarak alındıktan sonra öncelikle ince barsak düzeyinde noniyonize bir şekilde pasif bir mekanizma ile emilime uğrarlar. Emilim hızları liposolubl olmaları ile doğru orantılı olarak artar. Başlıca metabolizma yolu hepatik mikrozomal enzimler aracılığı ile olup oksidatifdir. Glukronik asit ile konjugasyon önemli bir metabolizma yolu. A2 potent olan Nöroleptik ilaçlar kendi hepatik mikrozomlarını ya da konjugasyonlarını zayıf bir biçimde de olsa indükleyebildiklerinden birkaç haftalık tedavi sonrasında, aynı doz ile sürdürülen ilacın kan konsantrasyonları beklenenden düşük bulunabilir.

Genelde nöroleptiklerin kan konsantrasyonlarının ölçümü klinik uygulamaya yol göstermemektedir. Ancak klinik yanıt için eritrosit plazma konsantrasyonlarının ölçümünün bir gösterge olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında nöroleptikler biyoyararlanım düzeyini gösteren en önemli belirleyicilerden birinin prolaktin sekresyonu veya kan prolaktin düzeyi olmasına rağmen bu sonuç, ilaçların antipsikotik etkinliği ile korelasyon içinde değildir. Çünkü nöroleptiklerin ana bileşiklerinin dışında, etkili aktif metabolitlerinin de antipsikotik etkinliğe katılması yanında bu metabolitler kan düzeyi ölçümlerinde dikkate alınmazlar. Bütün antipsikotik

ilaçların plazma konsantrasyonları beyindeki düzeyleriyle eşdeğer olmayıp, klinik potens beyne dağılımla doğru orantılıdır. Nöroleptiklerin çoğunluğu plazmada %90 oranında proteinlere (daha çok albumin ve lipoproteinlere) bağlı durumda olup dolayısıyla aşırı doz uygulaması sonrasında bu ilaçları dializle vücuttan atmak genelde gerekli olmamakla birlikte (Nöroleptiklerin güvenli indexleri geniş olduğundan) olanaksızdır. Tiyoridazin ve metaboliti olan mezoridazin polar-su da çözünür özellikte olduğundan plazma proteinlerine daha az bağlanır. Benzamidler gibi tiyoridazinin de bu özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini diğer Nöroleptiklere göre daha az geçerler (libosolubl olanlar kan-beyin bariyerini daha kolay geçebilir).

Nöroleptiklerin farmakokinetiği multifazik bir yapı sergiler. Bu ilaçların plazmadan kaybolması, hızlı dağılım gösteren (yarı ömrü +1/2 saat olan) bir evresinden daha yavaş bir eliminasyon hızı gösteren (+1/2 20-30 saat) bir B evresinden ve + 1/2 si 60 saatten daha uzun olan bir terminal eliminasyon evresinden geçer. Plazmadan eliminasyon özellikle MSS'den olmak üzere lipid içeriği ve bağlanması yüksek olan yerlerden daha hızlı olur. Nöroleptiklerin insan beyninden olan eliminasyonu yarı ömürleri henüz bilmemektedir.

Klorpromazin oral kullanımı sonrasında muhtemelen 2/3 si sistemik dolaşıma geçmeden, mide, barsak ve karaciğerden ilk geçişinden metabolize olur. Buna karşılık haloperidolün oral uygulama sonrası kaybı daha azdır. Yine tiyoridazin igörece güçlü antikolinerjik etkisi intestinal absorpsiyonunu değiştirebilmektedir. İ.M. uygulanan Nöroleptikler ilk geçiş etkisinden kurtularak 15-30 dk. içinde plazmada ölçülebilir konsantrasyonlara ulaşabilirler. Doruk plazma konsantrasyonları enjeksiyon ile 10 katına dek çıkartılabilse de antipsikotiklerin potensinde oral uygulananlara göre ancak 3-4 kat bir artma olabildiği görülmüştür.

Hastanın yaşı, antipsikotiklerin katabolizma ve atılım hızının önemli bir belirleyicisidir. Fetus, infant ve yaşlıların bu ilaçları metabolize ve elimine etme yeterlilikleri daha azdır. Öte yandan çocuklar, bu ilaçları erişkinlere göre daha hızlı metabolize ederler. Bunun sonucunda yaşlılarda genelde daha düşük dozda kullanılması gerekirken çocuklarda çok daha düşük dozlarla kullanılması gerekmez.

Bugün için biyolojik sıvılarda nöroleptik ve metabolitlerinin ölçümü için 2 yöntem kullanılmaktadır. 1) Kromatografik yöntemler - gaz kromatografisi ve biraz daha duyarlı olan yüksek basınçlı likid kromatografisi 2) RIA - en çok kullanılan olup, avantajı ilaçların metabolitlerinin etkinliği de belirleyebilesidir.

PKT ile yapılan çalışmaları sonucunda nöroleptiklerin farmakokinetik ve etki mekanizmalarını konusunda ilgili sorular ortaya çıkmaktadır. Örneğin etki: nöroleptik etkisinin oluşumu için gerekli olan latens

döneminin, bu ilaçların beyne gelişinin yavaş olması ile açıklanmasına karşılık, bugün bu teknikle ilacın alınmasından 1 kaç saat sonra bu ilaçların beyinde ilgili reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Diğer yandan nöroleptik ilaç kesiminden sonra ortaya çıkan alevlenmenin birkaç haftanın geçmesinden sonra ortaya çıkmasına reseptörlerin blokajının 1 kaç saat sonra tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Bu bilgiler belkide ileniki dönemlerde nöroleptik ilaçların farmakokinetik ve etki mekanizmalarını daha özgül bir şekilde aydınlatılmasına olanak verecektir.

NÖROLEPTİKLERİN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ:

Nöroleptiklerin diğer ilaçlarla birlikte kullanımları esnasında, etkinliklerinde artma veya azalma şeklinde fiziko-kimyasal bazı değişiklikler meydana gelebilir. Bu etkileşim, çeşitli aşamalarda oluşabilir;

-Emilim düzeyinde etkileşim: Nöroleptikler, özellikle de fenotiazinler ve bütirofenonların antikolinerjik ilaçlarla birlikte kullanılmaları sonucu emilimleri azalır. Aynı durum nöroleptiklerin lityum tuzları ile birlikte alımları sırasında da gerçekleşir. Yine nöroleptiklerin birtakım içeceklerle beraber alınmaları da (meyve suları, sütlü içecekler, çay, kahve gibi) asit-alkali etkileşimine bağlı olarak emilim düzeylerinde değişim meydana getirebileceğinden alımları arasında - 2 saatlik bir fark olması önerilmektedir.

-Katabolizma ve enzimatik endüksiyonda artma şeklinde etkileşimi: hemen tüm nöroleptikler ile Barbitürükler, Diklorfenazin, Rifampisin, Doksisisiklin, Griseofulim, Fenilbutozon, Fenitoin ve Karbamazepin gibi ilaçlarla meydana gelir. Aynı durum fenotiazinlerin tütün ve lityum tuzları ile birlikte kullanılmaları sonrasında da oluşabilir. Bunun önlemek amacıyla nöroleptik dozu artırılabilir.

-Katabolizma ve enzimatik endüksiyonda azalma şeklinde olan etkileşim yine hemen tüm nöroleptikler ile Kloramfenikol, Disülfiram, İNAH, MAO inhibitörleri, oral kontraseptifler ve Asetaminofen gibi ilaçlarla oluşur. Burada ise nöroleptik dozunun azaltılması gerekmektedir.

-Dopaminerjik reseptör düzeyinde etkileşim: Amfetaminler, L- Dopa, Bromokriptin, Metilfenidat, Kokain ve Psikostimulanlarla etkileşime girerler.

Fenotiazinlerin, trisiklik antidepressanlar (özellikle desipramin) ile Haloperidolün ise imipramin ve nortriptilin ile etkileşimleri sonucunda nöroleptikler bu ilaçların metabolizmasını inhibe ederler. Psikotik önlem olarak ya nöroleptiklerin ya da trisiklik antidepressanların dozu azaltılmalıdır. Benzer şekilde; Klorpromazinin ve loksapin, fenitoinlerin metabolizmasını inhibe edebilmektedir. Klorpromazin ayrıca kumarinliklerin metabolizmasını da inhibe

ettiğinden protrombin zamanı kontrolüyle antikoagulanların dozu azaltılmalıdır.

Bütün nöroleptiklerin opiatlar, sedatifler, tranklizanlar, hipnotikler antihistaminikler, alkol, lokal ve genel anesteziyle birlikte kullanımları sonucunda ise santral depressan etkileri ortaya çıkabilir. Fenotozinlerin ayrıca insülin ve oral antidiyabetiklerle kullanımları sonucunda hipoglisemik etkiye azalma görülür. Dijital ile kullanımları sırasında (+) inotrop etkiye azalma, kinidin ile birlikte kullanıldıklarında ise miyokardik depresör etkiye artma meydana gelir.

NÖROLEPTİKLERİN KLİNİK KULLANIMLARI:

Hangi klinik değışkene göre hangi nöroleptik ilacın kullanılması gerektiği konusunda klinisyenler arasında uzun tartışmalar olmuşsa da tam olarak çözümlenebilmiş değildir. Bu konuda temel 2 görüş öne sürülmüş olup Amerikan okulu görüşüne göre; nöroleptiklerin etkinlik yönünden farklılık göstermedikleri, Liege okulu görüşüne göre de ; klinik etkinlik yönünden farklı oldukları vurgulanmıştır. Günümüzde Amerikan ekolünün daha geçerli olduğu bilinmekle birlikte, hastaya göre ilaç seçiminde başvurulacak yöntemlerden birisinin karşılaştırılması olası yan etkilerden kaçınma ilkesine göre özgül ilaç seçimi olduğu düşünülmektedir. Örneğin yaşlı ve kardiyak problemleri olan hastalarda, okul çağı çocuklarında ve mesleği gereği tehlikeli işlerde çalışanlarda düşük potensli ilaçlardan kaçınılması gerekirken- ajite saldırgan, manik veya insomniası olan hastalarda bu tür nöroleptiklerin kullanılması tercih edilmektedir. Yüksek potensli ilaçlar ise nörolojik yan etkilerinden dolayı kızgınlık duyabilecek, özellikle genç erişkin, erkek paranoid hastalarda iyi karşılanmayabilmektedir. Ancak bu tür hastalarda düşük potensli ilaçların kullanılması da libido azalması ve ejakulasyon inhibisyonu gibi işlev bozuklukları meydana getirebileceğinden yine rahatsızlık duyabilmeleri söz konusu olabilmektedir.

Genel olarak ayaktan tedavi gören bir hastada akut distonik reaksiyon ortaya çıkma olasılığının yüksek olması nedeniyle, yüksek potensli bir ilacın kullanılmasından kaçınılması nöroleptik kullanım sırasında, uykunun sağlanması için sedatif hipnotik bir ilacın düzenli olarak tedaviye eklenmesi (özellikle barbitürat ve benzodiazepin olmayan diğer grupların eklenmesi) nöroleptiklerin metabolizmasında değışim meydana getirebileceğinden bunun yerine ek bir antipsikotik verilmesinin yeterli ve etkin olabileceği düşünülmektedir. Nöroleptik ilaçların kombine kullanımları ile ilgili olarak karşı çoruşler bildirilmekte olup, Amerikan ekolu nöroleptiklerin birbirleriyle kombinasyonunun pek fazla yarar sağlamadığını belirtirken, karşı araştırmacılar, potent bir nöroleptik ile zayıf bir nöroleptik ilacın kombine edildiğinde güçlü antipsikotik etkileriyle birlikte daha hafif EPS ve psikomotor inhibisyon ile daha az anksiyete görülebileceği şeklinde fikir belirtmişlerdir (Amber 1963). Ancak bu geruşlerin yanı sıra ilaç

kombinasyonlarının eğer uzun süreli kullanımları düşünülüyorsa, NMS gibi yan etkilere yol açabileceğinin unutulmaması gerektiği de önemli olarak bildirilmektedir.

NÖROLEPTİKLERİN KULLANIM ENDİKASYONLARI:

- Nöroleptiklerin temel etkilerinden birisi psikozları yatıştırıcı güçleridir. Bu etkinlik akut psikotik reaksiyonlarda çok belirgin olup, akut psikozlar, nöroleptik tedaviye en iyi yanıt veren hastalıklardır. Bunun yanısıra kronik psikozlar ise nöroleptik ilaçların hemen en düşük yararlılıkların gösterdikleri hastalık grupları arasında yer alırlar.

- Semptom olarak ise ajitasyonun sakinleştirilmesi nöroleptiklerin ilk endikasyonlarından birini oluşturur.

- Lityuma geçmeden önce akut mani olgularında, lityumun etkinliği, 7-10 gün arasında ortaya çıkacağından, akut dönemde etkileri daha çabuk başlayacağı için ya tek başına, ya da lityum ile birlikte kullanılma endikasyonu vardır. Ayrıca lityumu tolere edemeyen veya yanıt alınamayan olgularda nöroleptiklere devam edilebilmektedir. Manik olguların çoğunda, haloperidolle tedavi sırasında, yüksek olan kortizol seviyesinin klinik durumundan daha önce normale döndüğü bildirilmiştir.

- Ağır psikotik belirtiler gösteren depresyonda ek olarak kullanılabilirler. Fakat bu durumda her iki grubun benzer yan etkilerinin potansiyelize olması açısından özellikle antikolinergik etkili hipotansif bir ilacın antidepresanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Psikotik özellikli depresyonda özellikle nöroleptiklerden levopromazin en uygun ilaç olduğu bildirilmiştir.

-Primer demans ya da ağır mental retardasyona bağlı ajitasyonlar da kullanılabilirler. Psikotik belirtiler gösteren Alzheimer, Pick hastalığı ve diğer demanslarda daha çok haloperidol, tiyotiksen veya trifluoperazin başlanmasının uygun olacağı belirtilmektedir.

-Diskinezilerle giden kronik degeneratif veya idiyopatik nöropsikiyatrik bozukluklarda kullanılabilirler (Huntington hastalığı, Tourette bozukluğu, ballizm veya hemiballismus (Luys maddesi sendromu) da bu tür durumlarda %60-90 oranında haloperidolün olumlu sonuç verdiği bunun yanında pimozid ve penfluridol gibi nöroleptiklerinde kullanılması önerilmektedir.

-Çocukluk psikozlarında, özellikle ağır ajitasyon yada ağırsif davranışlarla giden durumlarda da kullanılmaktadır.

-İnatçı hıçırıklarda ve özellikle de nörolojik kökenli olanlarda en sık olarak kullanılmaktadır.

-Ağrı giderici olarak, özellikle süregen gerilim ve küme baş ağrılarında eğer klasik tedavilere cevap alınmayıp en çok levonpromazin tercih edilmektedir.

-Postpartum psikozlarda, tıbbi-cerrahi olgulardaki akut psikozlarda kullanılmaktadır.

-Katatonide ilk 24 saatte yüksek doz nöroleptik kullanımının semptomları azaltılabileceği bildirilmektedir.

-Borderline ve diğer kişilik bozukluklarında; borderline kişilik bozukluğunda düşük dozda yüksek potensli nöroleptikler tercih edilirken obsesyonel kişilik bozuklukları ve antisosyal kişilik bozukluklarında daha sedatif etkinliği yüksek olan nöroleptikler tercih edilmektedir.

NÖROLEPTİKLERİN KONTRENDİKASYONLARI

Mutlak kontrendikasyonlar olmamakla birlikte uygulamada dikkat edilmesi gereken durum ve hastalıklar bulunmaktadır.

- N.L.lere karşı allerjik durumlar ve ağır enfeksiyonlar
- Ağır karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları
- Toksik komalarda ve özellikle alkol, barbiturat ve diğer sedatif hipnotiklerle olan zehirlenmeler.
- Alkol yoksunluğu sırasında özellikle fenotiazinler olmak üzere N.L. ler delirium tablosunun ve konvülsiyonların oluşum riskini azaltıracağından ilk ilaç olarak kontrendikedirler.
- Gerçek aritmi öyküsü veya EKG'de uzamış QT mesafesi varsa; tioridazin ve pimozid özellikle kullanılmamalı, diğerleride çok dikkatli kullanılmamalı, diğerleride çok dikkatli kullanılmalıdır.
- Nötropeni ve toksik agranülositoz geçmişi olanlar.
- Feokromasitoma (özellikle süliprid ile oluşabilecek hipertansif krizler açısından dikkatli olunmalıdır.)
- Gebelikte genel kanı çok küçük boyutlarda da olsa teratojenik oldukları lehinedir. Doğumdan sonra çocuklarda hipotoni, akut distoni, sarılık ve kornea ile lenste opasiterler görülmüş olup, gebelerde antipsikotik tedaviye alternatif olarak EKT tedavisi önerilmektedir. Haloperidol verilen hamile kadınların çocuklarında ekstremitte kısalıkları görülebildiği rapor edilmiştir. (Kopelman 1975) Bu nedenle son trimesterin erken dönemlerinde ilaç kesilmelidir. Nöroleptikler anne sütüne de geçebildiklerinden annelerin bu dönemde uyarılması gerekir.
- Epilepsi mutlak bir kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat düşük potensli ilaçların konvülsif eşiği daha fazla düşürdüklerinin bilinmesi, bu nedenle de yüksek potensli nöroleptiklerin kullanılması önerilmektedir.

NÖROLEPTİKLERİN KLİNİK UYGULAMASI

Bir çok durumda nöroleptiklere verilen klinik yanıtın niteliği ve süresinin doyuruculuğu halen tartışma konusu olmakla birlikte nöroleptiklerin şizofreninin akut tedavisinde 6 haftalık bir süre içinde %70-80'e varan oranlarda iyileşme sağladığı bilinmektedir.

Nöroleptiklerin tedavisinden hastanın ne ölçüde yararlanabileceği başlangıçta kesin bir şekilde bilinmemekle beraber hangi hasta olursa olsun uygulanan tedaviye 4-6 haftadan önce tam bir cevabın alınmayacağı belirtilmektedir.

Nöroleptiklerle tedavi sürecinde uygulanım farklılığı açısından 2 ayrı dönem sözkonusudur. 1) Akut tedavi dönemi 2) İdame ve profilaktik tedavi dönemi

1) AKUT TEDAVİ DÖNEMİ

Akut dönemde yapılan nöroleptik tedavi şekli olarak son zamanlarda "hızlı nöroleptizasyon yöntemi" tercih edilen bir tedavi biçimi olmuştur. Bu uygulamada; her yarım saatte bir primer semptomlar kontrol altına alınana dek 25-50mg klorpromazin yada 2-5mg'lık haloperidol i.M. olarak uygulanır veya birer saat arayla 10mg haloperidolde i.M. olarak verilebilir. Sedasyon bu şekilde sağlandıktan sonra o ana kadar uygulanan toplam dozun iki katı günlük oral doz olarak uygulanır. Ayrıca bu tedavi esnasında düşük potensli ilaçlarını i.M. uygulamaları sonrasında gelişebilecek olan, ortostatik hipotansiyon, lokal nekroz serum transaminaz ve "DH düzeylerindeki olası yükselme riski nedeniyle Klorpromazin yerine haloperidol kullanımının avantaj olduğu; yine, haloperidol kullanımı sırasında ilk 4 saatteki uygulamalarda, yüksek doz ile düşük doz kullanımı açısından klinik etkinlik yönünden önemli bir fark bulunmadığı belirtilmektedir. Bu arada bu tedavi şeklinin günde en fazla 5 veya 6 kez uygulanabileceği, haloperidol için maksimum dozun saatte 30 mgr'ı , günde ise 100-120 mgr'dan fazla olmaması gerektiği de bildirilmiştir.

Hızlı nöroleptizasyonda vakaların yaklaşık 2/3 sinde başarılı sonuçlar elde edildiği, bunlarında daha çok hezeyan ve halüsinasyonlar ile seyreden ajite manik yada şizofrenik vakalar olduğu, bunun yanında psödopsikoz olgularında başarı şansının çok düşük olup 120 mgr'lık haloperidol dozuna dahi güçlükte cevap verebildikleri açıklanmıştır.

Ajite ve ilaç reddi olan hastalarda ilk tedavinin parenteral olmasının gerekliliği yanında oral ve parenteral tedaviler arasında kan düzeyleri açısından belirgin bir fark olmaması nedeniyle, bazı araştırmacılar oral olarak alılabilecek olan hastalarda, yan etki riskinin de az olması nedeniyle oral hızlı nöroleptik uygulamasını (oral yükleme şeklindeki tedaviyi) tercih etmektedirler. Bu uygulamada ise; örneğin 20 mg/gün olarak başlanan tedavinin 2 gün aralıklarla 20 mg'lık artışlar yapılarak 80 mg/gün düzeyine çıkartılması ya da 20 mg/gün olarak başlanıp günde 10 mg'lık artışlarla 100mg/gün düzeyine çıkartılması önerilmektedir.

Nöroleptiklerle akut tedavi esnasında bir doz sınırına kadar klinik etkinliğinin ya hep ya hiç kanununa göre yürüdüğü, tedaviye cevabın her dönemde lineer olmayıp, belli bir doz aralığına lineer ilişki gösterdiği, buna göre de; akut nöroleptik tedavisinde belirgin

tedavi edici etkinliğin sağlandığı ve yan etkilerin minimal düzeyde kaldığı, ayrıca dozun dahada artırılmasıyla tedavi etkinliğinin artmayacağı optimal dozun belirlenmesinin gerekli olduğu belirtilmiştir. Bunun sonucunda klorpromazin için 100-700 mg/gün arasındaki veya eşdeğerindeki nöroleptik dozlarının etkinlik bağlantısı içinde olduğu belirtilmiştir.

Nöroleptiklerin klinik uygulamasıyla ilgili olarak 1978 yılında Van Puttes tarafından yapılan çalışmalarda ilginç sonuçlar alınmıştır. Buna göre; Nöroleptik ilacın ilk dozunun hastaya başlangıçta çok az yararlı yada hiç yararlı olmadığı söylene bile hastanın ilaca 4 haftalık dönemde iyi yanıt verebileceği, ancak eğer ilk doz hastada aşırı sedasyon veya erkenden akatizi geliştirse bu 4 haftalık dönemde antiparkinsoniyen bir ilaç uygulanıp, doz ayarlaması en iyi şekilde yapılsa bile hastanın kötüleşebileceği ihtimalinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle de tüm durumlarda en az yan etkiye neden olacak, mümkün olan en düşük etkin dozun kullanılması gerekmektedir.

2) İDAME VE PROFİLAKTİK TEDAVİ

Nöroleptiklerle idame tedavisi çalışmaları son 25 yıllık bir süreyi kapsamaktadır.

İdame tedavisi akut tedavi sırasında ulaşılan en üst düzey iyilik halinin ortaya çıkışından sonraki 3-6 aylık dönemi kapsamakta olup bu evre sürdürüm tedavisi olarak adlandırılmaktadır.

İdame tedavisinden sonra, daha düşük dozlarda devam edilen, eski episodun yeniden ortaya çıkmasını engellemekten çok yeni bir episodun oluşmasını engelleyen, seneleri alabilen ve bu dönemde tedavi bırakılsa dahi semptomlardaki yatışma stabil hale geldiğinden relapsın hemen görülmeyeceği tedavi şekline ise profilaktik tedavi denilir.

Şizofrenlerde uygulama sırasında genelde ilaç dozunun artırılması ile düzelmeyen ve ilacın kesilmesi ilede kötüleşmeyen residüel belirtilerin hakim olduğu sabit bir remisyon düzeyine ulaşma durumu söz konusudur. Fakat bunun yanında yinede ilaçsız dönemde nüks olasılığının fazla olduğu kesindir. Buna yönelik yapılan altı ilaç kesilmesi çalışmasında; beş yıl kadar remisyonunda kalabilen hastaların yaklaşık %75'inin tedavinin kesilmesini takiben nüks etkileri gösterilmiştir. Bu nedenlerle NL tedavi sırasında hasta uzunca bir zaman diliminde iyi olabilsede dahi, bu hiç bir şekilde hastanın idame veya profilaktik tedavisine gereksinimi olmadığı veya ondan yararlanamayacağını göstermemektedir.

Hangi hastaların idame nöroleptik tedaviden faydalanabilecekleri konusunda literatür bilgisi yeterli düzeyde net değildir. Hastaların farklı klinik tablolar içinde bulunmaları ile birlikte ilaca verilen yanıtın başka prognozu etkileyen bir dizi özelliğin varlığı, profilaktik tedavinin şeklini belirleme konusundaki kararsızlığı artırabilmektedir.

Yapılan çalışmalar şizofrenik hastaların yaklaşık yarısının nöroleptik kullanıyor olsun veya olmasın alevlenme gösterebileceğini yaklaşık dörtte birinin alevlenmeyi önlemek için nöroleptik tedaviye ihtiyaç duymadıklarını, geri kalan dörtte birinin ise nöroleptik kullanımı ile birlikte alevlenme gösterdiklerini ortaya koymuştur.

Profilaktik tedavide ilaç rejimleri hastanın ve hastalığın şartları ile ilgili olarak aşağıdaki genel başlıklar altında toplanabilir.

- 1) Bilinen standart dozlarda, fakat hastanın durumuna göre esnek olarak uygulanabilen rejim
- 2) Düşük ya da mikrodoz şeklinde yine esnek olarak uygulanan rejim
- 3) İlaç tatilerinin yapıldığı, intermittant olarak uygulanan tedavi rejimi
- 4) Hastanın devamlı ilaç almadığı, ancak zaman zaman belirtilerin alevlenme riskine ya da ortaya çıkan tek bir belirtiyeye karşı hedefe yönelik olarak uygulanan, belli bir süre sonra tekrar bırakılan tedavi rejimi
- 5) Hastaların çok düşük ya da mikro dozlarda profilaktik tedavi altındayken belli sürelerle nöroleptiklerin standart dozlarıyla hedefe yönelik yapılan, daha sonra tekrar mikrodoz uygulamasına devam edilen tedavi rejimi.

Nöroleptik profilaksisinin hangi dozlarda yapılacağına dair çalışmalar, farklı sonuçlar vermekle birlikte fazla miktarda nöroleptik kullanımı azaltma ve uzun dönemli tedavi sırasında etkili olabilen en düşük dozu saptama gibi konular artık ağırlık kazanmıştır. Geçmişteki akut alevlenmelerin şiddeti ve ciddi suidid ve homicid gibi girişimler göz önüne alınarak bazı hastalarda doz azaltma durumu uygun olmayabilir. Hatta bu şekildeki hastalar için nöroleptiklerin belirsiz uzun bir süre kullanılmaları da önerilmektedir. Dozun yüksek tutulması, hastaları düşük dozlara göre bir ölçüde daha iyi korumakla birlikte yan etki nedeniyle pek çok problemle karşılaşılmasına neden olmaktadır.

Ayrıca düşük doz nöroleptik profilaksisi gören hastaların yüksek doz nöroleptik alan hastalardan farklı olarak emosyonel gelişme, künt afekt ve psikomotor retardasyon göstermedikleri görülmüş olmakla birlikte tedavinin, 2. yılında düşük ve yüksek doz grupları arasındaki relaps hızlarının farklılaşmaya başladığı ve 2. yılda düşük doz nöroleptik kullanımının etkinliğini kaybederek başarı oranının yüksek doz nöroleptik kullanımı lehine doğru kaydığı belirtilmektedir. Fakat bu sonuca ters bulgu veren Crow'un yaptığı bir çalışmada; 1. episoddan sonra nöroleptiklerle profilaksiye alınan şizofrenik hastaların plasebo alanlara göre ilk yılda düşük relaps hızı gösterdikleri fakat 2. yıldan sonra bu farkın giderek kapandığı görülmüştür. Buradan çıkarılacak olan ilginç sonuç; hastanın ilk episodunu geçirdikten sonra 2. episoduda büyük olasılıkla geçireceği, ancak bunun nöroleptiklerle belli bir süreye kadar ertelendiği ve nihayet belli bir sürenin sonunda bu ertelenmenin olanaksız hale geldiğidir. Bu nedenle relaps hızının yüksek doz nöroleptik kullanımı ile bir ölçüde azaltıldığı

belirtile de çok uzun süre profilaktik tedavide kullanılmaması gerektiği önemlidir.

Prodromal semptomların şizofrenik dekompanzasyonun erken dönemlerini yansıttığı, nöroleptiklerin hemen uygulanmasının prodromal semptomları azaltacağını ve nüks gelişmelerini engelleyeceğini ileri süren araştırmacılar aralıklı veya hedeflenmiş tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Bununla ilgili olarak tam bir psikotik nüksten önceki belirtilerde bir artış farkedildiğinde (ki bunların arasında; hafif derecede muhakeme bozuklukları, referans fikirleri, aktivite artışı, mizaç değişiklikleri-özellikle depresyon-uyku bozuklukları gibi psikotik düzeyde olmayan belirtiler sayılabilir) bu tip belirtilere yönelik olarak başlanan nöroleptik tedavi yönteminin nüksü önleyici nitelikte olduğu belirtilmektedir. Böylece istenmeyen yan etkilere daha az rastlandığı bildirilmekte olmasına karşın ilaç tedavisinin tekrarlayan kesilmelerinden tardiv diskinezi riskini artırdığına ilişkin çalışmalar rapor edilmiştir. Bunun yanında Herz ve arkadaşları da aralıklı tedavi yaklaşımının tardiv diskinezi ve diğer ilaç yan etkilerini azaltmadığını ve sosyal işlevsellikte herhangi bir yıllık hali sağlamadığını bildirmişlerdir. Buna karşılık devamlı düşük doz ilaç tedavisi uygulanırken, ortaya çıkabilecek prodrom belirtileri hakkında hastaları ve aileleri eğitiminin, prodrom belirtileri ortaya çıktığında doz artımıyla birlikte kriz destekleyici terapi uygulamalarının da hastaneye yatışları engelleyebileceğini belirtmişlerdir.

Şizofrenide relapsın genel olarak kişisel farklılıklar gösterdiği ve sosyal olaylar ile ailesel faktörlerin varlığının relapsta belirleyici olarak rol oynadığı bu nedenle bazen nöroleptik idame tedavisi ve koruyucu etkinliğinin bu faktörlerin etkisinde kalabildiği de bildirilmiştir. Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada; bir gruba profilaktik olarak 2 haftada bir 25 mgr, başka bir gruba ise yine 2 haftada bir 6,25 mgr depoflufenazin dekonat uygulaması yapılmış. Fakat 2.grup aile tedavisiyle desteklenirken 1.grup için sadece ilaç tedavisi uygulanmış. Sonuçta relaps riski açısından her iki grupta da anlamlı bir fark olmadığı tesbit edilmiş.

İlk episodunu geçiren şizofrenilerde idame tedavisinin gerekli olup olmadığı halde tartışma konusu olmakla birlikte genelde ilk atağın çok önemli olduğu ve eğer sonrasında ardarda ataklar meydana gelirse hastada tam bir dağılmaya neden olacağı, bu nedenle ilk atak sonrasında remisyon süresinin mümkün olduğunca uzun tutulabilmesinin şart olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle akut episodun takiben özellikle ilk yıl çok hassas bir süre olup bu dönemde antipsikotik tedavinin şart olduğu ileri sürülmektedir.

Multiepisodik hastalarda ise idame ve profilaktik tedavi için genel olarak 4-5 yıl süre öngörülmekte olup daha öncede belirtildiği gibi sık atak geçirenlerde, homisid ve suisid riski olabilen hastalarda bu sürenin bir ömür boyu bile sürebileceği bildirilmektedir.

Relapsın önlenmesinde uyumun kolaylığı açısından hem hastaların hem ailelerin hem de tedavi ekibinin rahatlığı yönünden depo nöroleptiklerin kullanılması önerilmektedir. Bu arada yarı ömrü uzun olan oral nöroleptik ilaçlarda (pimozid gibi) idame tedavisinde olumlu sonuçlar alındığına dair çalışmalar yapılmıştır. Depo nöroleptik kullanımını; biyo yararlanımlarının düzenli olması, stabil bir plazma düzeyinin sağlanması, aşırı doz tehlikesinin olmaması ve eğer ilaç bir klinikte yapılıyorsa, hastanın düzenli aralıklarla görülebilmesi ve kontrolünün mümkün olması açısından önemli avantajlarının bulunması yanında dozda esnekliğin olmaması nedeniyle yan etkiler ortaya çıktığında doz azaltılarak hemen yan etkinin ortadan kaldırılamaması ve yan etkilerinin oral tedaviden daha fazla olması (birçok çalışmada bunun terside ispatlanmıştır.) gibi dez avantajları da söz konusudur.

Depo preparatlarda, özellikle 2.yıldan sonra yapılan çalışmalar oral preparatlara göre relaps görülme oranının daha az olduğunu ortaya çıkarmıştır.

İdame tedavisinin önemli sorunlarından biri oral ilaç dozunun uzun etkili eşdeğer doza nasıl dönüştürüleceğidir. Bunun için kan düzeylerinin tesbiti öncelikle önemli olmakla birlikte bazı farmakolojik ekvivalarlarda kullanılmıştır. Örneğin her iki ilacın sekrete ettikleri prolaktin miktarlarının eşit olması, bu ilaçların MSS'ne de eşit miktarda geçip, eşit etkide bulduklarını göstermesi açısından kullanılmıştır. Bunların yanında bazı formüller geliştirilip pratikte kullanımından faydalanımı sağlanmıştır.

Örneğin; 25mg flufenazin dekonat /iki haftada bir =50 mg haloperidol- dekonat/ iki hafta bir =Haloperidol 15mg/gün =Pimozid- 15mg/gün = Klorpromazin 300 mg/gün şeklinde

İdame tedavisinde plazma düzeylerinin ölçümünü içeren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ortak sonuçları olarak nüks gösteren hastaların plazmalarında göstermeyenlere oranla daha düşük antidopaminerjik aktivite tesbit edilmiş ve psikotik alevlenme oranlarının 0.8 - 0.9 ml plazma flufenazin düzeyleri üzerinde görece olarak daha az olduğu belirtilmiştir. Bu konuda Kane'in yaptığı bir çalışmada; 2 haftada bir 2,5mg gibi küçük dozlarda uygulanan flufenazin dekonatın plaseboya göre nüksleri önlemede daha etkili olduğu fakat tam dozdan daha az etkinlik gösterdiği ancak risk-yarar sorunu oluşturmasına karşılık bu hastaların aileleri tarafından "daha iyi" olarak değerlendirildiği ve nüks oluşma ihtimaline karşılık daha az diskinetik hareket gösterdikleri ifade edilmiştir. Genel olarak 5mg flufenazin dekonat ile tedavi edilen kişilerin (ki bu düzey yaklaşık 0,6-0,7ng/ml.dir) Psikotik alevlenmeye karşı hassas oldukları bu nedenle de hastanın takibi kadar plazma düzeylerinin ölçümünde önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Oral dozdan depo nöroleptik dozuna geçilmeden önce hastanın yüksek potensli bir nöroleptik ile stabilize edilmesi ve depo nöroleptikler ile başlangıçta kısa sürede doygunluk sağlamak amacıyla dozun yüksek tutulması ya da ikinci dozun zamanından önce yapılması gerektiği belirtilmiş olup eğer bu şekilde uygulama yapılmazsa 3-4 ay içinde erken gelen relapslarla karşılaşılabilceği açıklanmıştır. Ayrıca oral nöroleptik dozunun yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi ve yüksek dozlardaki nöroleptik uygulanmasından hemen sonra depo nöroleptik tedaviye geçilmemesi önerilmektedir. Aksi takdirde yüksek doz nöroleptik tedavisi sırasında blokaj altında olan serotonin ve histamin reseptörleri, depo nöroleptik tedaviye geçmekle boşalacağından relapsın hızlanmasına neden olacaktır.

Uzun süreli profilaktik tedaviyle beraber diskinezi geliştiren hastaların nöroleptiklerin tedaviden çekilmesiyle hemen relaps gösterdikleri belirtilmiş olup, geç diskineziye duyarlı hastaların aynı zamanda tekrarlayıcı ve hızlı gelişen relapslara da yatkın oldukları bilinmektedir. Fakat burada relapsın hastalığın bir nüksü mü yoksa aşırı duyarlılık psikozu mu olduğunun belli olmamasına rağmen geç diskinezi patogenezinde de aşırı duyarlılık psikozundaki gibi bir reseptör aşırı duyarlılığının olması geç diskinezi

geliştiren hastalarda basit bir nükten aşırı duyarlılık psikozunun oluşacağını açıklamaktadır.

İdame tedavisini zorunlu olarak kesmek durumunda; tardiv diskinezi tehlikesinde, tanının belirlenemediği, örtülü veya maskeli diskinezinin bulunduğu durumlarda ya da gebelik halinde erken bir relaps'ın önlenmesi için plasebo tedavisi önerilmektedir. Buna yönelik olarak Greenberg'in yaptığı bir çalışmada (1966) iki ayda bir, bir günlük plasebo uygulaması ile bir yılı aşkın süre ile relapsı önleyebildiği görülmüştür.

Şizofrenik olmayan hastalarda idame nöroleptik tedavisi uygun olmayıp, nöroleptik tedavisi esnasında tardiv diskinezi gelişimi riski nedeniyle klinisyenin, idame tedavisinin gerekli ve etkili olduğunu kanıtlama zorunluğunun olması zaman zaman sorun olabilmektedir.

İdame ve profilaktik tedavi sırasında; ancak hastaların yarısında nüksün önlenmesi, nüksün hastanın ilacı kesmesi nedeniyle mi ortaya çıktığının, yoksa nüks meydana geldiği için mi ilacın kesildiğinin saptanamaması, tardiv diskinezinin yavaş yavaş ortaya çıkmasından dolayı klinisyenin giderek daha fazla rahatsızlık hissetmesi halen önemli sorunlar arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Ceylan M.Emin :Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1.Çilt şizofreni, Dopamin Hipotezi, Bölüm II.C.S:114-141.Şizofreninin Farmakoterapisi Preklinik çalışmalar,Bölüm IV-A.S:495-561, 1993
2. Herz ve Ark.:Arch Gen-Psychiatry,48-s.333-339,1991.
3. Hollister.Leo E:Clinical Pharmacology of psychotherapeutic drugs, Antipsychotic ch:5,p.131,1978.
4. Kane,J.M:Treatment programme and long term outcome in chronic schizophrenia,Acta Psychiatrica Scand. 82,p:151-157,1990.
5. Kaplan I,Sadock J:Comprehensive textbook of psychiatry IV Antipsychotic drugs, ch:31-3 p:1591-1595,1989.
6. Kayaalp,Oğuz.Tıbbi Farmakoloji,Dopaminergic reseptörler 59.Konu.s:1585-1593.Nöroleptik ilaçlar 67.konu.s:1845-1851,1990.
7. Meltzer,H:Psychopharmacology,Drug treatment of acute schizophrenia ch:112.p:1095.New Neuroleptics and Experimental Antipsychotics in sch. ch:116 p:135,1989.
8. Özkan,Tuncer:Psikiyatride Biyolojik Tedavi.Nöroleptikler s:18-33,58-64,1989.
9. Schatzberg,Alan F:Cole,Jonathan O.Manual of Clinical psychopharmacology.Çeviri Editörü:Prof.Dr.Refet Saygılı.Pratik Klinik Psikofarmakoloji.Antipsikotikler Bölüm IV s:45-58,1988.
10. Tuğlular,Işık:Psikiyatride İlaç Kullanımı,Nöroleptikler s:57,73-96,1991.
11. Yüksel, Nevzat; Köroğlu Ertuğrul: Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji, Antipsikotik İlaçlar; Bölüm II s:32