

Klasik Nöroleptiklerle Tedaviye Dirençli Psikozlarda Sulpirid'in Etkinliği ve Emniyeti*

Dr. Mesut ÇETİN¹, Dr. Ahmet ÖZÇUBUKÇUOĞLU¹,
Dr. Cengiz BAŞOĞLU², Dr. Ümit Başar SEMİZ², Dr. Mehmet FİLİZ²

ÖZET

Klasik nöroleptikler (haloperidol, klorpromazin, tiyoridazin, pimozid, trifluperazin, flufenazin vb.) ile 6 haftalık tedaviye cevap vermeyen psikozlarda sulpirid'in etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır. DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ve atipik psikoz tanısı konan ve klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli 60 yatan erkek hastaya ortalama 1000(400-1600) mg/gün dozda sulpirid verildi. Tedavi öncesi ve/veya tedavi süresince hastalara Global Klinik İzlenimi (CGI) ölçeği, UKU Yan Etki Derecelendirme Skalası, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri (PSDO,NSDO), Cheuinard Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği (ESDO) uygulandı ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan, formül lökosit, AST, ALT, alkalen fosfataz, üre, kreatinin değerlerine bakıldı. Hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler MANOVA yöntemiyle, karşılaştırıldı. Sulpirid'in klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ve atipik psikoz tanısı konan olgulardan %40 (n=24)'ında orta ve iyi derecede etkili olduğu; yan etkiler açısından da iyi tolere edildiği bulundu.

Anahtar Kelimeler: Sulpirid, şizofreni, şizofreniform bozukluk, atipik psikoz, tedaviye dirençli psikozlar, nöroleptik, atipik nöroleptik.

Kl.Psikofarmakol.Bül. 8:1 (18-24), 1998

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF SULPIRIDE IN TREATMENT-RESISTANT PSYCHOSIS

The purpose of this research was to evaluate the efficacy and safety of sulpiride in psychosis who were treatment-resistant to the classical neuroleptics such as haloperidol, thioridazine, pimozide, trifluperazine, flufenazin and chlorpromazine.

Sulpiride was administered to 60 male inpatients who were treatment-resistant to the classical neuroleptics such as haloperidol, thioridazine, pimozide, trifluperazine, flufenazin and chlorpromazine and diagnosed as schizophrenia, schizophreniform disorder, atypical psychosis according to DSM-IV criteria. The average dose was 1000 (400-1600) mg/day. Pre- and post-treatment evaluations of the subjects were carried out by using Clinical Global Impression (CGI), UKU Side-Effects Check List, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Andreasen's Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Andreasen's Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Cheuinard's Scale for the Assessment of Extrapyramidal Symptoms. Moreover, for each subject, pre- and post-treatment blood analysis was conducted, and formula leucocyte, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and BUN levels were screened.

Pre- and post-treatment data obtained from the subjects were analysed by using MANOVA.

Our findings demonstrated that sulpiride brought improvement for 40% (n=24) of the cases, who did not respond to the previous drug treatment with classical neuroleptics, and its side effects were well tolerated.

Key Words: Sulpiride, schizophrenia, schizophreniform disorder, atypical psychosis, treatment-resistant psychosis, neuroleptic, atypical neuroleptic.

Bul.Clin.Psychopharmacol. 8:1 (18-24),1998

Delay ve Deniker' in 1952 yılında klorpromazin ile fonksiyonel psikozları tedavi ettiklerini bildirmeleri psikofarmakoloji alanında yeni bir çığırın açılmasını da beraberinde getirmiştir. Daha sonraki yıllarda bu alandaki araştırmalar hızlanmış ve 1959

yılında Janssen'in haloperidolü bulmasıyla yeni bir aşamaya daha girilmiştir. Bu sıralarda çok sayıda antipsikotik (nöroleptik) sentez edildi. Ancak bu ilaçların mekanizmalar bilinmiyordu. Çalışmalar ampirik düzeyde idi. 1970'lerde radyoligand bağla

* 33. Ulusal Psikiyatri Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

(1) Psikiyatri Doçenti, (2) Psikiyatri Asistanı GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, Kadıköy 81327 İstanbul

ma metotlarının bulunması, nörotransmitterler, psikoaktif ilaçlar ve reseptörlerin bulunmasına yol açmış ve etkileşimlerini gözler önüne sermiştir. Bu çalışmalar psikozların ve özellikle şizofreninin tek bir hastalık olmadığını birden çok reseptörü ilgilendiren spektrum bir hastalık olduğu kanaatlerini güçlendirmiştir. Nitekim, şizofreni olgularının bir bölümü klasik nöroleptiklere yanıt verirken, diğer bir bölümü tedaviye dirençli kalmaktadır. Crow'un 1980'lerde Tip I dediği şizofreni tipine sonraları Andreasen pozitif belirtili şizofreni ve Crow'un Tip II dediği şizofreniye ise Andreasen negatif belirtili şizofreni adlarını vermiştir. Klasik nöroleptiklerle tedaviye daha çok pozitif veya Tip I şizofreni yanıt vermekte negatif / Tip II şizofreni bu ilaçlara genellikle dirençli kalmaktadır. Genellikle Tip I/pozitif belirtili şizofreni etyolojisinde "dopaminerjik overaktivite" söz konusu olduğundan birer dopamin reseptör blokleri olan klasik nöroleptikler bu hastalarda faydalı olmaktadır. Oysa Tip II/negatif belirtili şizofreni olgularında ise; morfolojik olarak yapasal anomali ve serebral atrofi belirtilerinin daha sık gözlenmesi yanında; fizyopatolojik olarak dopamin yetersizliği, noradrenerjik fazlalık veya aşırılık, serotonerjik hiperaktifite, muskarinik hiperaktifite gibi muğlak belirtilerle tam bir fizyopatolojik model oluşturulamamıştır (2).

Klasik nöroleptiklerin dopaminerjik blokaj yaptığı 1974'de anlaşılmıştır. 1979'da farklı dopamin reseptörlerinden ilk kez söz edilmiştir. Halen 5 ayrı tip reseptörün varlığı bildirilmiştir: Postsinaptik yerleşimli D₁ ve D₂, presinaptik yerleşimli D₂ ve ayrıca D₃, D₄, D₅. Nöroleptikler daha çok D₂ reseptörü blokajı yolu ile etki göstermektedirler. Özellikle PET çalışmaları ile %70-85 D₂ blokajı olduğu, D₁ blokajının ise ihmal edilebilir düzeyde olduğu anlaşılmıştır. İşte bu blokaj oranı klasik nöroleptikleri atipik nöroleptiklerden ayırmada bir kriter sayılmaktadır. Çünkü atipik nöroleptiklerde D₁ blokajı (%40), D₂ blokajı (%40-65) bulunmuştur (2,18).

Klozapin dışında flupentiksol de temelde D₁ reseptörüne bağlanmaktadır. Buna karşılık sülpirid, pimozid, haloperidol ve klorpromazin D_{1c} reseptörüne hiçbir etkileri yoktur.

Serotonin antagonistlerinden ritanserin'in Tip II/ negatif belirtili şizofreni tedavisinde etkili olması; klozapin, loksapin, klotiapin ve fluperlapin'in D₁ ve D₂ reseptörlerine düşük düzeyde bağlanırken, 5-HT₂ reseptörlerini de etkilemesi, "atipiklik" kavramının bir başka boyutunu oluşturmaktadır (2,18).

Ayrıca nöroleptiklerin beyindeki etki yeri de atipiklik kavramının oluşumunda etkin olmuştur. Klozapin, tiyoridazin, sülpirid ve molindon gibi atipik nöroleptikler; klasik nöroleptiklerden haloperidol

ve klorpromazin' in aksine substansiya niğrada dopaminerjik nöron ateşlemesi üzerine etkili değildirlen (2,18).

1980'li yıllarda geleneksel nöroleptiklerin dışında yeni bulunan bazı ilaçların farklı özellikler taşıdıklarının belirlenmesi, bunlar arasında antidopaminerjik etkideki seçicilik artışı (örneğin sülpirid), antidopaminerjik gücün azalmasına karşın antiserotonerjik ve antinöradrenerjik etkinlikte artış (örneğin klozapin) dikkati çekmiştir. Bu arada bunların klinik etkinlikleri ve yan etki azlığı da kanıtlanınca bu ilaçlar bir anda popüler olmuşlardır. Sonuçta önceki yıllarda olduğu gibi nöroleptiklerin tümünün eşdeğer olduğu, birinin diğerinin yerine kullanılabileceği düşüncesi yıkılmıştır. Gerçekten de tiyoridazinin bulunması ile başlayan bu farklılık sülpirid ile güçleşmiş, klozapin ile kesinleşmiştir (2,18).

Delay ve Deniker'e göre nöroleptikler yatıştırıcı (trankilizan) olmakla beraber sedatif değildirlen. Atipik nöroleptiklerden klozapin ve tiyoridazinin sedatif etki yönünden güçlü olmalarına karşın sülpiridte bu etkinin daha düşük olduğu bilinir. Nöroleptiklerin sağaltımsal etkisinin Delay ve Deniker tarafından ileri sürüldüğü gibi sadece psikotik ekzitasyon ve ajitasyonun tranklizasyonu ile sınırlı olmadığı, farklı şizofrenik belirtilerin de etkilendiği ve düzeldiği genelde kabul edilir (1,6).

Yeni nöroleptiklerin araştırılması ve geliştirilmesinde eskiden vazgeçilmez bir test gibi kabul edilen katalepsi yapıcı özellik ve stereotipi davranışlarının önlenmesi; örneğin klozapin, tiyoridazin, sülpirid gibi nöroleptiklerle oluşmaz. Bu nedenle bunların her ikisinin de sağaltımsal özellik olmaktan çok ekstrapiramidal sistem yan etkileri ile ilişkili olduğu kabul edilir ve "atipiklik" için bir kriter olduğu varsayılır (2,18).

Apomorfın kusması (köpek) ve hipotermisinin (fare) önlenmesi, amfetamin grup toksisitesinden (farede) korunma; koşullu kaçış yanıtının (sıçanda) inhibisyonu gibi nöroleptikler için özgül olduğu varsayılan testlerde de bazı yeni nöroleptikler hiçbir etki göstermemişlerdir (2,8,18). Bu da atipikler için ayrı bir özellik olarak kabul edilebilir.

Yan etkiler açısından yıllarca nöroleptik sağaltımında ekstrapiramidal yan etkilerin bulunmasının doğal olduğu, hatta bunu göstermeyen nöroleptiklerin etkili olamayacağı varsayılmıştır. Ancak son yıllarda klinik etkinliği kanıtlanmış klozapin, tiyoridazin ve sülpiridin ekstrapiramidal yan etkiler açısından belirgin derecede düşük insidanslı olduğu genelde kabul edilmektedir. Bunlardan ilk ikisinin belirgin antikolinerjik etkinlik taşıması neden olarak gösterilmek istenmişse de sülpiridin antikoli-

nerjik özelliğinin bulunmaması bu konuda başka mekanizmaların da rolü olabileceğini akla getirmektedir. Bu konu da "atipik" kavramının bir başka yönü olarak ele alınmaktadır (18).

Kronik şizofrenlerin geleneksel nöroleptik sağaltıma yanıt vermeme veya kötü yanıt verme olasılığının söz konusu skalalarla değerlendirilmesi sonrasında, bunların eşit etkinliğe sahip olduğu düşüncesinin de tartışılması gündeme gelmiştir. Tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapinin belirgin bir şekilde diğerlerine oranla daha yararlı olabildiğinin gözlenmesi "atipiklik" kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır. Özellikle negatif belirtiler üzerine olan olumlu etkiler açısından sülpirid ve loksapin de benzer etkili bulunmuştur(18).

Parkinson hastalığına analogi yaparak şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik/dopaminerjik dengenin önemli olduğu öne sürülmüştür. Buna göre pozitif belirtiler dopaminerjik hiperaktivite ile oluşurken, negatif belirtilerin oluşmasında artmış kolinerjik aktivite rol oynamaktadır(5,18).

Görüldüğü gibi negatif belirtilerle seyreden şizofreni fizyopatolojisinde kolinerjik sistem bozuklukları da suçlanmaktadır. Olası bir muskarinik hiperaktiviteye karşı antikolinerjik ajanların kullanılmasıyla negatif belirtilerin hafiflediği gözlenmiştir. Hatta negatif semptomlu şizofrenlerin antikolinerjik ilaçları "bağımlılık" derecesinde kullandıkları, varolan polisomnografik ve nöroendokrin bozuklukların bu kolinerjik hiperaktivite ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür(12).

Önemli bir yan etki, geleneksel nöroleptiklerin oluşturduğu hiperprolaktinemidir. İnsanda klozapin ve melperon çok az hiperprolaktinemi yapmaktadırlar. Bu iki ilacın zayıf D₂ antagonisti olmaları yanında 5-HT₂ antagonisti etki taşımaları ile bu etkisizlik arasında bir ilişki kurmak olası mıdır? Diğer taraftan sülpirid belirgin hiperprolaktinematik etkisi yanında selektif bir D₂ reseptör antagonistedir ve 5-

HT₂ antagonisti etki taşımamaktadır(2,18).

O halde sözü edilen bu bulgu ve bilgilerin ışığında "atipiklik" kavramı birkaç yönden ele alınabilir.

- D₂ reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (örnek sülpirid)
- D₁ reseptörleri için yüksek düzeyde selektiflik (örnek klozapin)
- 5-HT₂ reseptörlerine affinite ve antagonist etki (örnek klozapin, melperon, setoperon, tiapiron)
- Etki yeri özgüllüğü (örneğin mezolimbik bölge veya nukleus akumbens) (örnek remosiprid, rakloprid)
- Parsiyel agonist olarak postsinaptik etki (örnek SDZ 208-911)
- Presinaptik agonist (örnek BHT 920) (dopaminerjik iletimi azaltmak için) veya antagonist (örnek sülpirid) (dopaminerjik iletimi arttırmak için) şeklinde seçici etki(2,18).

Ritanserin gibi özgül serotonin 5-HT₂ reseptör antagonistleri ile setoperon ve risperidon gibi dopamin-serotonin bileşik antagonistlerinin klinik araştırmalarda şizofreni tedavisinde başarılı bulunması konuyu yeniden gündeme getirmiştir(26).

Tiapiron (BMY 13859) potent D₂ reseptör blokleri fakat aynı zamanda antagonistidir(18). Güçlü bir D₂ reseptör blokleri olmasına karşın ekstrapiramidal etkiler (EPS) göstermemesi bunun 5-HT₂ reseptörüne olan etkisi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan antiserotoninerjik etkinin antidopaminerjik etkiye görece oranı EPS'nin oluşmamasında görece bir sorumluluk olarak öne sürülmüştür (18).

İlginç olanı tiapironun nontrankilizan ve non-sedatif bir antipsikotik olmasıdır. Bu yönüyle akut şizofrenik ekzaserbasyonlarda sınırlı kullanımı olmasına karşın ayaktan idame tedavisinde günlük yaşamı etkilememesi ile avantajlı bulunmuştur. Bu arada tardif diskinezi "rodent" modelinde dopamin reseptör supersensitivizasyonu yapmaması bu yan

TABLO 1. Sulpirid'in Olgularda Etkinliği (n=60)

ÖLÇEK	TEDAVİ ÖNCESİ PUANLARI	TEDAVİ SONRASI PUANLARI	İSTATİSTİKSEL ANLAMLIK
KPDÖ-TOTAL SKOR	32	10	p<0.01
CGI DÜZEİME	Hastalık Şiddeti	Global İyileşme	p<0.01
	5	2	
PSDO	27	8	p<0.01
NSDO	36	6	p<0.01
UKU Yan Etki Ölçeği	4	4	p<0.01
Total Skor			
ESDO (Cheurinard Ölçeği)	8	7	p<0.5

etki riskinin de az olacağını düşündürmüştür(18) .

Bu selektif dopamin antagonisti veya selektif serotonin 5-HT₂ antagonisti ilaçlar şizofreninin pozitif veya negatif belirtilerinin yoğunluğuna göre seçilebileceklerdir. Dopamin antagonisti bir ilaç ile (haloperidol) serotonin antagonisti bit ilacın (ritanserinin) birleştirilmek istendiği durumlarda iki antagonist özelliği de bünyesinde taşıyan bir ilaç (risperidon) tedaviyi kolaylaştırmak ve basitleştirmek açısından kolaylık sağlayabilecektir. Zaten modern farmakoterapi de bunu gerektirmektedir. Bu "timostenik" ajanların kronik psikozların sağlatımında gelecek için iki yönlü bir yarar sağlayabileceği öne sürülmüştür (18).

Klozapin, fluperlapin ve melperon kemiricilerde zayıf katalepsi, insanda minimal ekstrapiramidal semptomlar ve düşük serum prolaktin yüksekliği yapan atipik nöroleptiklerdir. Atipik nöroleptikleri tipik nöroleptiklerden ayıran bu farkların biyolojik temeli zayıf reseptör blokajı, D₁ reseptörü üzerine değişik etkiler ve potent 5-HT₂ antagonizmasına dayanır(18).

Mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgelerin aksine tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlar, atipik nöroleptiklerin akut uygulaması ile aktive olmaktadır. Buna karşılık tipik nöroleptikler akut uygulamada tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların aksine mezokortikolimbik ve nigrostriatal bölgeleri etkilerler (18).

Haloperidol gibi diğer bir atipik nöroleptik olan melperon da amfetamin ve apomorfinin yol açtığı bazı davranışları bloke etmektedir. Melperon, aynı zamanda deney hayvanlarında şartlı kaçınma cevabını da bloke etmektedir; ancak amfetamin stereotipisini, apomorfine bağlı kemirme davranışını ve şartlı kaçınma cevabını bloke etmesi için gereken melperon dozu haloperidolünkinden çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Atipik bir antipsikotik ilaç olan klozapin gibi melperon da haloperidole göre deney hayvanlarında çok daha düşük oranda katalepsiye neden olmaktadır ve bu özelliğiyle klozapine benzer bir etkinlik göstermektedir. Klorpromazin ve haloperidol gibi eski nöroleptiklerden farklı olarak, kronik melperon tedavisi, amfetaminin yol açtığı dönme davranışında gösterildiği üzere dopamin reseptör aşırı duyarlılığına yol açmamaktadır. Melperonun bazı davranışsal etkileri dopamin reseptörlerini bloke etmesi ile uyumluysa da bu bileşiğin D₂-dopamin reseptörlerine affinitesi oldukça düşük olarak bulunmuştur. Melperonun antiadrenerjik ve serotonerjik düzenleyici etkileriyle birlikte bu tür davranışsal etkilerinin olması bu ilacın psikoz tedavisinde kullanımında önemli bir rol oynamaktadır (1) ve nöroleptik ilaç olarak kabul edilme-

sine yol açmıştır. Melperonun striatal dopamin nörotransmisyonu üzerinde zayıf bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan melperonun, yapılan hayvan çalışmaları, amfetaminlerin yol açtığı lokomotor davranışı ve arama davranışını, L-Dopamin yol açtığı sızırma ve agresyon davranışlarını güçlü bir biçimde önlediği gösterilmiştir. Bunlar, ilacın daha çok limbik sistem üzerinden etkili olduğunu göstermektedir (18).

Klasik nöroleptiklerin rahatsız edici boyutta ekstrapiramidal yan etki yaratmalarında yola çıkarak bu etkileri daha az olan atipik nöroleptikler klinik kullanıma sokulmuştur.

Klasik nöroleptiklere dirençli olguların tedavisi amacıyla geliştirilen, yani "atipik" nöroleptiklerden en fazla bilenini klozapindir. Klozapin 1966'da bulunmasını takiben tedavide kullanılmaya başlandı. Ancak kısa zamanda %1-2 hastada meydana getirdiği, bazen ölüme kadar varabilen agranülösitoz riski yüzünden başlangıçta terkedilir gibi olurken, son zamanlarda çok sıkı kontrol altında, klasik nöroleptiklere dirençli olgulara verilmeye başlandı (2,18).

Benzamid grubundan yeni ve atipik bir nöroleptik olan sulpirid, ABD dışında birçok Avrupa ülkesinde uzun zamandanberi kullanılmaktadır. Sulpirid'in yeni ve atipik bir nöroleptik olarak Türk toplumunda da klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozların %40'ında etkili olduğuna ilişkin bulgularımız literatürle de uyumludur. Sulpirid, tipik DA antagonisti özellikler gösterir. Antiemetik ve antipsikotiktir. Prolaktin düzeyini yükseltici özellikleri vardır. Hayvan çalışmalarında tirmanma davranışını inhibe ettiği, ancak belrigin bir katalepsi oluşturmadığı gösterilmiştir (2).

Sulpirid beyin dopamin (DA) fonksiyonu üzerine etkisi stereospesifik bir etkidir. (-) izomer, (+) olana göre daha güçlü farmakolojik etki gösterir. Klasik nöroleptiklerle karşılaştırıldığında sulpirid diğer nörotransmitterlere göre DA üzerine daha seçici etkide bulunur. Sulpirid'in bu etkisinin klasik nöroleptiklerden farklı olan yönü, bu yüksek selektif bir şekilde D₂ reseptörlerini bloke etmesinden kaynaklanabilir (2,3,4,9,18).

Sulpiridin serotonin, nöroadrenalin ve asetilkolin üzerine etkisi ya hiç yoktur ya da çok azdır. GABA reseptörleriyle de çok az etkileşir. Klasik nöroleptiklerin ise bu sayılan nörotransmitter sistemlerinden her birisinin üzerine (farklı derecelerde) etkileri bulunmaktadır (2).

Sulpirid DA reseptörleri üzerinde etkilidir. Fakat adenilat siklaz inhibisyonu yapmaz. Bu bulgu beyinde özellikle striatum, nükleus akkübens ve tuberokulum olfaktoryum da yapılan çalışmalardan sonra

TABLO 2. Sulpirid'in Tedavisi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler (n=60)

Yan Etkiler	Sayı	Yüzdesi
Sedasyon	17	28
Asteni	12	20
Ortostatik başdönmesi	5	8
Distoni	4	7
Akatizi	4	7
Tremor	4	7
Salivasyon artışı	4	7
Libido azalması	7	

ortaya çıkmıştır. Buradan anlaşılmaktadır ki, sulpirid özellikle adenilat sıklaza bağlı olmayan reseptörler üzerinden etkisini göstermektedir. Sulpiridin bu özelliği klasik nöroleptiklerin etkilerinden farklıdır. Bilindiği gibi klasik nöroleptikler DA'nın stimüle ettiği adenilat sıklazı inhibe etmektedirler(2).

Sulpirid, benzamid grubu bir ilaçtır ve düşük lipid solübilitesi nedeniyle, adenilat sıklazın önünde yer alan lipid yapıları aşamadığı ve adenilat sıklaza erişemediği iddia olunmuştur. Bu görüşü destekleyen bir gelişme de, lipofilik özelliği yüksek olan benzamid grubundan YM-09151-2 isimli maddenin adenilat sıklazı selektif olarak bloke ettiğinin gösterilmesi olmuştur(2).

Özetle: Benzamid grubunun en eski ve en iyi bilinen örneklerinden olan sulpiridin temel özellikleri şöyle sıralanabilir;

- Daha çok presinaptik bölgedekiler olmak üzere D₂ reseptörlerine seçici bir bağlanma gösterir.
- DA 'jik nöronlardaki DA "turnover"ni artırır.
- Yüksek dozlarda katelepsi yapmaz ya da yapsa bile bu atipik bir katelepsi niteliği gösterir.
- Düşük dozlarda lokomasyon davranışını, yüksek dozlarda ise stereotipik davranışı inhibe eder. Klasik nöroleptikler hem katelepsi, hem lokomasyon hem de sterotipi üzerine olan etkilerini aynı dozda gösterirler, sulpiridin farkı bu noktadadır.
- Uzun süreli tedavide D₂ reseptörlerinde değil, D₁ reseptörlerinde sayıca artışa neden olur(2).

Sulpirid 800-2300 mg/gün dozlarında güçlü antipsikotik etkiye sahiptir. Klasik nöroleptiklere göre avantajı ise daha az EPS yaratması ve antipsikotik etkinin yanında antidepresif özelliklerinde bulunmasıdır (2).

Bazı çalışmalarda sulpiridin klorpromazine göre antipsikotik etkisinin çok daha çabuk başladığı, haloperidolle karşılaştırıldığında ise ilk ay içinde yan etkilerin çok daha az olduğu, sonraki aylarda yan etkilerin haloperidolünkine eşit düzeye yükseldiği, kardiyovasküler etkilerinin klasik nöroleptiklerden farklı olmadığı yolunda sonuçlar alınmıştır(2). BOS

homovalinik asid (HVA) düzeylerinde klorpromazin yaptığı yükselmeye denk artışlar yaptığı, 100-300 mg/gün gibi dozlarda majör depresyon için de tedavi etkinliği bulunduğu bildirilmektedir (2).

Sulpirid, uzun süreli kullanımda DA reseptör aşırı duyarlılığı yaratmaması ya da çok az yaratması, maymun çalışmalarında geç diskinezi belirtilerini bastırıcı nitelikler göstermesi nedeniyle ilacın geç diskinezi yaratmayacağı düşünülmektedir (2).

Ancak geç diskinezinin patojenezinde DA reseptör aşırı duyarlılığının bulunduğuyla ilişkin yaklaşım geçerliğini bir ölçüde yitirmiştir. Bu yaklaşım içinde geç diskinezi yaratmayan etkisi aşağıdaki faktörlere bağlı olabilir (2).

Geç diskinezi patojenezinde GABA'erjik nöron ve reseptörlerle bağlantısı olan DA reseptörlerinin etkili olduğu, sulpiridin de sadece D₂'lere seçici etki gösterdiği düşünülmektedir. Belki de uzun süreli sulpirid kullanılmasının, D₁ reseptörlerinde sayıca artışa neden olması, sonuçta bu reseptörler aracılığı ile geç diskinezinin gelişmesini engellemektedir. Öte yandan GABA'erjik teoride olduğu şekilde geç diskinezi etyolojisinde DA dışındaki monoaminler etkili ise, o durumda sadece DA'ne selektif etki gösteren nöroleptikler (sulpirid gibi), selektif özellik göstermeyen nöroleptiklere (klasik nöroleptikler) göre geç diskinezi yönünden daha olumlu sonuçlar yaratırlar (2).

Sulpirid, pozitif semptomlar üzerinde en az klorpromazin kadar etkili, negatif semptomlar, özellikle de otizm üzerinde daha da etkili bulunmuştur(2).

Bugün dünya nüfusunun %1'ini şizofrenik hastalar oluşturmaktadır. Bunu Türkiye nüfusuna uyguladığımızda karşımıza 650.000 kişilik azınsanmayacak bir popülasyon çıkar. Bu hastaların da takriben %10-20' si (65.000 - 130.000'ı) klasik nöroleptik tedaviye dirençli hastalar olduğu bilinmektedir. Bu hastaların sürekli tüketime ve üretime katılmamaları yanında tedavi giderleri ve hastalığın kronikliği de düşünülecek olursa, ülkemiz için oldukça büyük bir sosyoekonomik problem olarak konunun halledilmek üzere beklediği görülür.

Klasik nöroleptikler (haloperidol, klorpromazin, tiyoridazin, pimozid, trifluperazin, flufenazin v.b.) ile 6 haftalık tedaviye cevap vermeyen psikozlarda sulpirid' in etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençlilik ölçütleri konusunda çok tartışma var ise de, bu konuda son ortak görüş şöyledir: En az üç ayrı tip nörolep-

tiğin 6'şar hafta süre ile ve 1500 mg/gün klorpromazine eşdeğer dozda kullanılmasına rağmen cevap alınamamışsa, bu hasta klasik nöroleptik tedavisine dirençlidir denebilmektedir (2). Bu şartları taşıyan hastalar tedavi grubumuzu oluşturdu. Ortalama yaş ortalaması (22.3 yıl) (ranj:20-51), hastalık süresi (1.9/yıl)ranj (0.5-18/yıl) idi.

DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ve atipik psikoz tanısı konan ve klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli 60 yatan erkek hastaya ortalama 1000(400-1600)mg/gün dozda sulpirid verildi. Tedavi öncesi ve/veya tedavi süresince hastalara Global Klinik İzlenimi (CGI) ölçeği, UKU Yan Etki Derecelendirme Skalası, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri (PSDÖ, NSDÖ), Cheuinard Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği (ESDÖ) uygulandı ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan, formül lökosit, AST, ALT, alkalen fosfataz, üre, kreatinin değerlerine bakıldı.

Hastalardan elde edilen tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler MANOVA yöntemiyle, karşılaştırıldı.

BULGULAR

Sulpirid'in özellikle 15. günden itibaren CGI, BPRS, PSDÖ, NSDÖ ile yapılan değerlendirmelerde DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ve atipik psikoz tanısı konan ve klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli olguların 24 (%40)'ında belirgin ve/veya orta düzeyde olumlu yanıt oluşturduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Hastalarda özellikle ilk haftalarda fazla olmak üzere görülen yan etkiler (Tablo 2)'dedir. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde yan etkiler hafiflemiştir. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma olmamıştır. Hastalara Yan Etkiler için Biperiden 3-6 mg/gün verilmiştir.

TARTIŞMA

Benzamid grubundan yeni ve atipik bir nöroleptik olan sulpirid ABD dışında birçok Avrupa ülkesinde uzun zamandanberi kullanılmaktadır. Sulpirid'in yeni ve atipik bir nöroleptik olarak Türk toplumunda da klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozların %40'ında etkili olduğuna ilişkin bulgularımız literatürle de uyumludur (2,4,7,18). Sulpirid'in bu etkisinin klasik nöroleptiklerden farklı olan yönü yüksek selektif bir şekilde D₂ reseptörlerini bloke etmesinden kaynaklanabilir (2-4, 9,18). Yine benzamid grubundan diğer atipik bir nöroleptik olan remokspirid D₂ reseptörleri yanında sigma

reseptörlerini de bloke etmektedir. Etkili bir antipsikotik olan remokspirid'in ciddi bir yan etkisi olan aplastik anemi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Yan etkiler yönünden ilk haftalarda tedaviyi bırakılmayacak düzeyde sedasyon olması literatürle uyumludur (3,4,9-18).

Tüm şizofrenlerin %10-20'sini oluşturan klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli olguların %40'ında yanıt alınması ve sulpirid'in özellikle yan etkiler bakımından da (ciddi EPS'ye ve geç diskineziye yol açmaması gibi) avantajları nedeniyle bu olgularda tercih edilebilir olduğu kanaatindeyiz. Bu üstünlükleri yanında, sulpirid'in tek dezavantajı tedavi maliyeti olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arnt, J. and A.V. Christensen (1981): Differential reversal by scopolamine and THIP of the antistereotypic and cataleptic effects of neuroleptics. *European J. Pharmacol.* 69, 107-11
2. Ceylan, M.E. Şizofreni, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1993
3. Christensen, A.V. and I.Moller Nielsen (1980): On the supersensitivity of DA-receptors After Single and Repeated Administration of Neuroleptics. In: *Tardive Dyskinesia*. Eds. W.E. Fann, R.C. Simth, J.M. Davis and E.F. Domino. Spectrum Publ., 35-50.
4. Christensen A.V. and J. Hyttel (1981): Prolonged treatment with the GABA agonist THIP increases dopamine receptor binding more than it changes dopaminergic behaviour in mice. *Drug Development Research* 1,255-263.
5. Hollister LE: *New psychothreapeutic drugs*. J Clin Psychopharmacol 4:50-63,1994. Meltzer HY (ed): *Novel Antipsychotic Drugs*. New York, Raven,1992.
6. Meltzer HY (ed): *Novel Antipsychotic Drugs*. New York, Raven,1992.
7. Heikkila, L., J. Laitinen and H. Vartiainen (1981): Cis-(Z)-dopentixol and haloperidol in chronic schizophrenic patients- a double-blind clinical multicentre investigation. *Acta Psychiat. Scand.*, suppl. 294. vol. 64, 30-38.
8. Hyttel, J., J.-J. Larsen, A.V. Christensen and J. Arnt (1985): Receptor-Binding Profiles of Neuroleptics. In: *Dyskinesia - Research and Treatment*. (Psychopharmacology Suppl.2). Eds. D.E.Casey, T.N. Chase, A.V. Christensen and J.Gerlach, Berlin, Springer, 9-18.
9. Hyttel, J.(1977): Levels of HVA and DOPAC in mouse corpus striatum in the supersensitivity phase after neuroleptic treatment. *Journal of Neurochemistry* 28,277-228.
10. Hyttel, J. (1977): Changes in Dopamine Synthesis Rate in the Supersensitivity Phase after Treatment with a Single Dose of Neuroleptics. *Psychopharmacology* 51, 205-207.
11. Hyttel, J. (1978): Effects of neuroleptics on 3H-haloperidol and 3H-cis-(Z)-flupentixol binding and on adenylate cyclase activity ni vitro. *Life Sciences* 23, 551-556.
12. Hyttel, J.(1979): Neurochemical effects of neuroleptic drugs. Thesis. H. Lunbeck & Co.A/S-Denmark.
13. Hyttel, J.(1980): Further evidence that 3H-cis (Z)-flupentixol binds to the adenylate cyclase associated dopamine receptor (D-1) in rat corpus striatum. *Psychopharmacology* 67,107-109.

14. Hyttel, J. (1981): Similarities between the binding of 3H-piflutixol and 3H-flupentixol to rat striatal dopamine receptors in vitro. *Life Sciences* 28,563-569.
15. Møller Nielsen, I., S.H. Bache, V. Boeck, A.V. Christensen, B. Fjalland, J. Hyttel and O. Svendsen (1978): The pharmacology of cis (Z)-clopenthixol. Report No. 491/65. Department of pharmacology and Toxicology. H.Lundbek & Co.A/S- Denmark
16. Muller, P. and P. Seeman (1978): Dopaminergic Supersensitivity After Neuroleptics: Time-Course and Specificity. *Psychopharmacology* 60, 1-11.
17. Seeman, P. (1985): Brain Dopamine Receptors in Schizophrenia and Tardive Dyskinesia. In: *Dyskinesia - Research and Treatment*. (Psychopharmacology Supple.2). Eds. D.E. Casey, T.N. Chase, A.V. Christensen and J. Gerlach, Berlin, Springer, 2-8.
18. Tuğlular, I. Atipik Nöroleptikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan, M.E.; Tarhan, N; Çetin, M. İstanbul, 1991, s. 57-62.