

# Nöroleptiklerin Etkisini Çoğaltma Yöntemleri ve Tedaviye Dirençli Hastaya Yaklaşım

Cem İLNEM\*, Müjen İLNEM\*\*, Özdemir KIR\*, Ferhan YENER\*, Faruk ASLANER\*

## ÖZET

*Bu yazıda, nöroleptiklerin etkisini çoğaltmada lityum, antikonvülzanlar, benzodiazepinler, antidepresanlar ve dopamin agonistlerinin yeri ve tedaviye dirençli hastaya farmakoterapik yaklaşım yöntemleri Terapötik Drog Monitorizasyonu (TDM) kavramı ışığı altında gözden geçirilmiştir.*

*Anahtar kelimeler: Nöroleptik, etki çoğaltma, tedaviye dirençli hasta, terapötik drog monitorizasyonu (TDM), çocuklukta başlayan şizofreni*

*Düşünen Adam; 1995, 8 (1): 19-27*

## SUMMARY

*In this review, the administration of lithium, anticonvulsants, benzodiazepines, antidepressants and dopamin agonists in augmenting the effect of neuroleptics and pharmacotherapeutic approaches in treatment resistant patients within the concept of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) are discussed.*

*Key words: Neuroleptics, augmentation, Treatment-resistant patients, Therapeutic Drug Monitoring (TDM), childhood onset schizophrenia*

## GİRİŞ

Nöroleptik sağaltımın antipsikotik etkilerini çoğaltmak için, nöroleptik olmayan ilaçların kullanımı, önemli bir klinik stratejidir. Yöntemsel eksiklikler nedeniyle, literatürden elde edilen sonuçların sınırlı olmasına karşın üç genel eğilim görülmektedir. Birincisi, nöroleptik olmayan ajanlar, sürekli uygulanan nöroleptik sağaltım planına eklendiğinde en etkili durumu almaktadırlar.

İkincisi, bir çoğaltım stratejisi, şizofreninin klinik heterojenitesine veya stratejinin sınırlı etkisine ya da her ikisine birden işaret etmektedir ve olasılıkla hastaların sadece bir alt grubunda etkili olmaktadır.

Üçüncüsü, bazı çoğaltım stratejileri için ayrı klinik endikasyonlar olabilir, diğerleri ise sadece deneysel temelde uygulanır. Nöroleptik etkileri çoğaltan ilaçlar yanında, nöroleptiğe duyarsız belirtilerin sağaltımı için nöroleptiklere eklendiklerinde yararlı olanlar da vardır.

## Lityum

Lityum-nöroleptik birlikte kullanımının şizoaffektif hastalık -yani, kronik psikoz ile birlikte belirgin mizaç bozukluğu gösteren hastalar- sağaltımında yararlı olabileceği düşüncesi genellikle kabul görmektedir. Bundan başka, belirgin affektif semptomları olmayan şizofrenik hastaların 1/3 ile 1/2'si

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 7. Psikiyatri Kliniği  
\*\* Şişli Etfal Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Kliniği

asıl psikotik semptomlar da dahil olmak üzere litium tedavisinden yararlanır (12,24,30,35). Sağaltımın ilk haftasındaki klinik düzelmenin dışında, uygun yanıtın daha iyi yordayıcıları bulunmamaktadır (35). Lityum-nöroleptik birlikte kullanımında nörotoksinite (EPS de artış, NMS benzeri sendrom) seyrek olarak bildirilmesine karşın, klinisyen özellikle sağaltımın başlangıcında ya da nöroleptikler yüksek dozlarda verildiklerinde, yan etkileri yakından izlenmelidir (1).

### Antikonvülzanlar

Temporal lob epilepsi sağaltımında kullanılan bir antikonvülzan olan karbamazepin, atipik ya da yanıt vermeyen özellikle bipolar hastaların sağaltımında da umut vermektedir (25). Çeşitli çalışmalarda karbamazepinin agresif, impulsif özellikleri olan şizofreniklerin sağaltımında da yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (15,24,30). Yine "eksite psikozların" sağaltımında haloperidol ile birlikte kullanımının da yararlı olduğu bildirilmiştir (20). Bugüne kadar yapılmış en geniş kontrollü çalışmada (n=162) (16), nöroleptik ve karbamazepin ile tedavi edilen hastaların (% 48), nöroleptik ve plasebo ile tedavi edilenlere (% 30) göre anlamlı şekilde daha büyük oranda tedaviye yanıt verdikleri bildirilmiştir; karbamazepine bağlı düzelmeler genellikle orta derecededir ve ekisitasyon, şüphecilik, işbirliğine girmeme gibi semptomlarda olmaktadır.

Bununla birlikte, karbamazepinle sağaltım sırasında kimi hastalarda psikotik belirtilerin kötüleştiği de bildirilmiştir (16), bu karbamazepine bağlı olarak, plazma nöroleptik düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olabilir (2,16).

Son yıllarda, klinisyenler psikiyatrik hastaların tedavisinde karbamazepine bir alternatif olarak valproat kullanmaya başlamışlardır. Şizofreni tedavisindeki etkilerine ilişkin güvenilir kontrollü veriler bulunmamasına karşın, klinik izlenim valproatın bazı şizoaffektif hastalarda yararlı olacağına işaret etmektedir (14).

### Benzodiazepinler

Benzodiazepinler, özellikle lorazepam gibi kısa etkili ve klonazepam gibi yavaş metabolize olan bir

antikonvülzan, klinisyenlerce ajite ya da akut psikotik hastalarda, nöroleptik tedaviye ek olarak, git-tikçe artan biçimde kullanılmaktadır. Antidepresan ve antianksiyete özelliklere sahip bir triazolobenzodiazepin olan alprazolam kronik şizofreni semptomları taşıyan 12 hastada nöroleptik sağaltıma eklenmiş veglobal olarak psikoz, düşünce bozukluğu ve paranoyak değerlendirmelerde iddiasız ancak önemli düzelmeler, yine negatif semptomlarda da buna koşut (ancak önemli olmayan) değişimler gözlenmiştir (34).

İyi yanıt verenler; daha ileri yaşta kişiler ve sağaltımdan önce daha fazla psikotik ya da anksiyete bulguları olanlar ile, BBT'de yapısal beyin anomalitesi saptananlar idi. Ayrıca plazma HVA'inde alprazolama bağlı önemli azalmalar da gösterilmiştir. Alprazolamın kesilmesi ile birtakım "rebound" belirtileri görüleceği unutulmamalıdır. Negatif semptomlu ve ayaktan tedavi gören durağan dönemdeki hastalarda 6 hafta süreyle alprazolam ile diazepamı, nöroleptiğe ekleyerek karşılaştırılmış, alprazolam eklenmesinin tedavinin ilk haftası için, devamlı olmasa da, bir terapötik üstünlüğü olduğu görülmüştür (4). Paniğe benzer belirtiler ile birlikte psikoz gösteren hastaların alprazolamdan özellikle yararlandığı gözlenmiştir (7).

### Antidepresanlar

Suisidal davranış da dahil olmak üzere (27), depresif belirtilerin şizofreni morbiditesine katıldıklarının kabul edilmesi (31), şizofrenide antidepresanların terapötik etkilerine ilişkin çalışmaları hızlandırmıştır. İlk çalışmaların tanı ve kontrol yönünden kusurları bulunmasına karşın, kontrollü iki yeni çalışmada bu konu yeniden ele alınmaktadır. Sendrom yönünden Research Diagnostic Criteria'ya göre tanımlanan, postpsikotik depresyonlu, şiddeti azalmış ya da rezidüel psikotik semptomları olan ve ayaktan tedavi gören 33 kronik şizofreniğin farmakoterapisinde, flufenazin dekanota ek olarak imipramin ve plasebo kullanılmıştır. İmipramin ile tedavi edilen hastalar özgül depresif semptomlarda düzelmenin yanı sıra, global olarak da düzelmeler göstermiştir (31).

Buna karşın, diğer bir çalışmada Hamilton Depresyon Değerlendirme Skalasında (Hamilton 1960)

yüksek skorlar alan ve aktif psikotik semptomları olan, yatarak tedavi gören 54 şizofrenik hastada haloperidole ek olarak desipramin hidroklorid, amitriptilin hidroklorid ve plasebo kullanılmıştır. Bu araştırmada antidepresan tedavinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, bir üstünlüğü olmadığı; buna karşın üç hastada kısa psikiyatrik değerlendirme skalasının düşünce bozukluğu alt skalasında kötüleşme ve psikozun alevlenmesi gözlenmiştir (11). Böylece; klinik durum ve nöroleptik tedavinin uygunluğu, nöroleptiklere ek olarak kullanılan trisiklik antidepresan tedavinin geçerliliği üzerinde etkili olabilmektedir.

### Dopamin agonistleri

Şizofreni için ileri sürülen MSS de aşırı dopaminergik fonksiyon şeklindeki klasik dopamin hipotezinin aksine, son zamanlarda, mezokortikal dopamin sistemindeki dopamin fonksiyon yetersizliğinin, negatif semptomatolojiyi ortaya çıkarabilme olasılığından söz edilmektedir (20,21,32). Bu nedenle, negatif semptomatolojinin tedavisinde d-amfetamin ve diğer dopamin agonistlerini "replasman tedavisi" şeklinde kullanımın ardında, belirli bir mantık yer almaktadır. Kimi hastalarda kronik ya da akut d-amfetamin kullanımının, negatif belirtiler ve bilişsel işlev üzerinde en azından geçici düzelme sağlaması da ilginçtir (13). Şizofreni tedavisinde kullanılmak üzere birçok laboratuvar, adenil-siklaz bağlantılı D1 dopamin reseptörü için seçici olan yeni geliştirilmiş dopamin agonistleri üzerinde çalışılmaktadır. Bromokriptin gibi D2 dopamin agonistleri ve apomorfinin kısa süreli tedavide belirli bir terapötik etkisi olmadığı gösterilmiştir (6).

### Tedaviye dirençli hastaya yaklaşım

Ciddi mental hastalığı olanlarda tam bir klinik değerlendirme, özellikle, önem taşır. Yapılandırılmış tanısal görüşme (aile öyküsü dahil) ve semptomatolojinin nicel ölçümünün (motor abnormalite dahil) eksiksiz bir fizik ve laboratuvar muayene (ilaç taraması dahil) ile birleştirilmesi, tam tıbbi muayenenin ilk evresini oluşturur. Tedaviye yanıt vermeyen bir hastalık durumunda, başka bir tanı olasılığı düşünülmelidir. Belirgin olmayan bir nörolojik hastalığı dışlamak için, yapısal beyin görüntüleme teknikleri (komputerize tomografi ya da magnetik

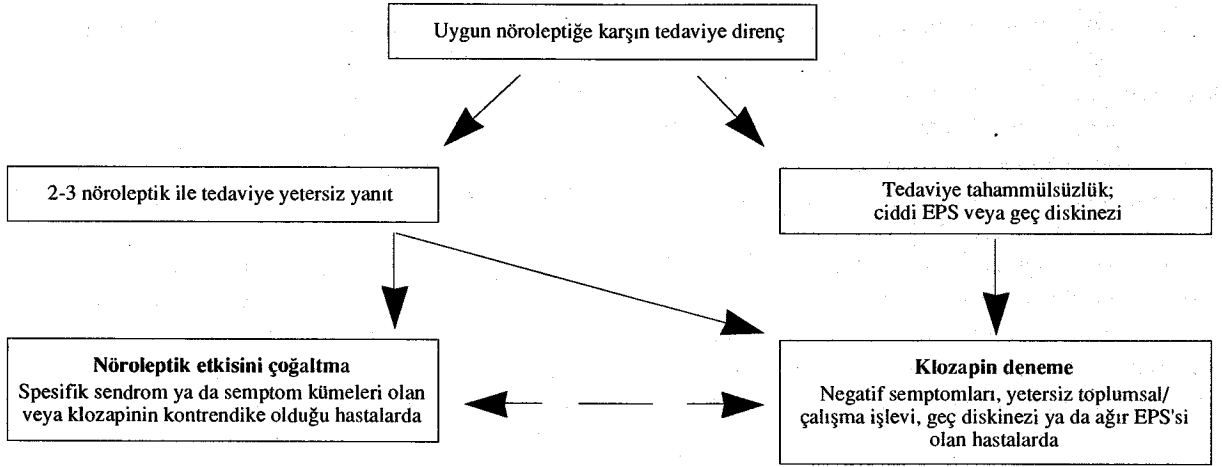
rezonans) kullanılmalıdır. Elektroensefalogram, bir hecme bozukluğunu ya da serebral iritabilitenin başka bir bulgusunu dışlamak için önemlidir.

Son olarak da, yapılacak bir nöropsikolojik değerlendirme, bilişsel defisitlerin ayırılması ve nitelendirilmesine yardımcı olur ve ayaktan tedavi gören hastanın rehabilitasyonuna yol gösterir. Psikiyatrik semptomları olan hastalarda, nörolojik bozukluk bulgusu, kural olmaktan çok istisna olmasına karşın, görülebilir, gözden kaçırılmamalıdır. Ayrıca, serebral ventriküler sistemde ve kortikal sulklarda genişleme gibi karmaşık anormallikler; bizzat kronik mental hastalık fizyopatolojisi ile birlikte bulunabilen, ya da, alkol ve madde kullanımı gibi diğer faktörlerin bir sonucu olan, MSS hasarını gösterebilir. Her iki durumda da, MSS hasarı bulgusu, EPS'den NMS'ye kadar değişen, zararlı etki riskinde artışa dikkat edilerek, konservatif farmakoterapi gerektiğine işaret eder.

### Farmakoterapi

Tedaviye dirençli hastanın klinik değerlendirilmesi tamamlandığında klinisyen, günümüzdeki geçerli tedavinin en iyi şekilde kullanımını sağlamalıdır. Davranışsal değişikliğin tanımlanması zor olduğundan, anahtar semptomları ya da klinik özellikleri, farmakoterapiden önce ya da farmakoterapi sırasında nitelendirmek çoğunlukla yararlı olmaktadır. Kısa psikiyatrik değerlendirme skalası psikotik hastalar için belki de en yaygın biçimde kullanılan bir araçtır. Ancak, klinisyen hastanın hedef semptomlarının ya da davranışsal defisitinin ağırlığına dayanan uygun global bir değerlendirme skalasını kullanmayı da düşünebilir. Optimalin altındaki koşullara ya da çevreye daha bağımlı olmaya neden olan, davranışsal bozukluklar ile klinik açıdan önemli pozitif ve negatif semptomların devamlılık göstermesi, genellikle yetersiz ilaç yanıtının sağlam göstergeleridir.

Şizofreniklerin büyük çoğunluğunda, doz dikkate alınmaksızın, 4-6 haftalık nöroleptik kullanımı ile bir yarar sağlansa bile, sağaltım büyük bir açmaz olarak kalmaktadır (5). Sağaltım kısmen yanıt veren veya yanıtız kalan bu hastalarda uygulanan alternatif nöroleptik sağaltım stratejilerini karşılaştıran bir çalışmanın ilk sonuçlarına göre (Kinon ve ark. 1992); 3-4 haftalık sağaltımın başarılı olmadığı has-



Şekil 1. Tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda karar şeması (Pickar ve ark. 1991'den).

talara genellikle üç türlü yaklaşımda bulunulmaktadır: 1. Dozu arttırmak, 2. Farklı sınıftan bir nöroleptiğe geçmek, ya da, 3. İlk sağaltıma daha fazla zaman tanımak. (Üçüncüsü en az uygulanan seçenek olmasına karşın diğer iki yöntem için bir kontrol grubu oluşturmaktadır). Bu araştırmacılar 4 hafta süreyle, 20 mg/gün flufenazini (açık biçimde) alan şizofrenik, şizoaffektif ve şizofreniform hastalar üzerinde çalışmışlardır.

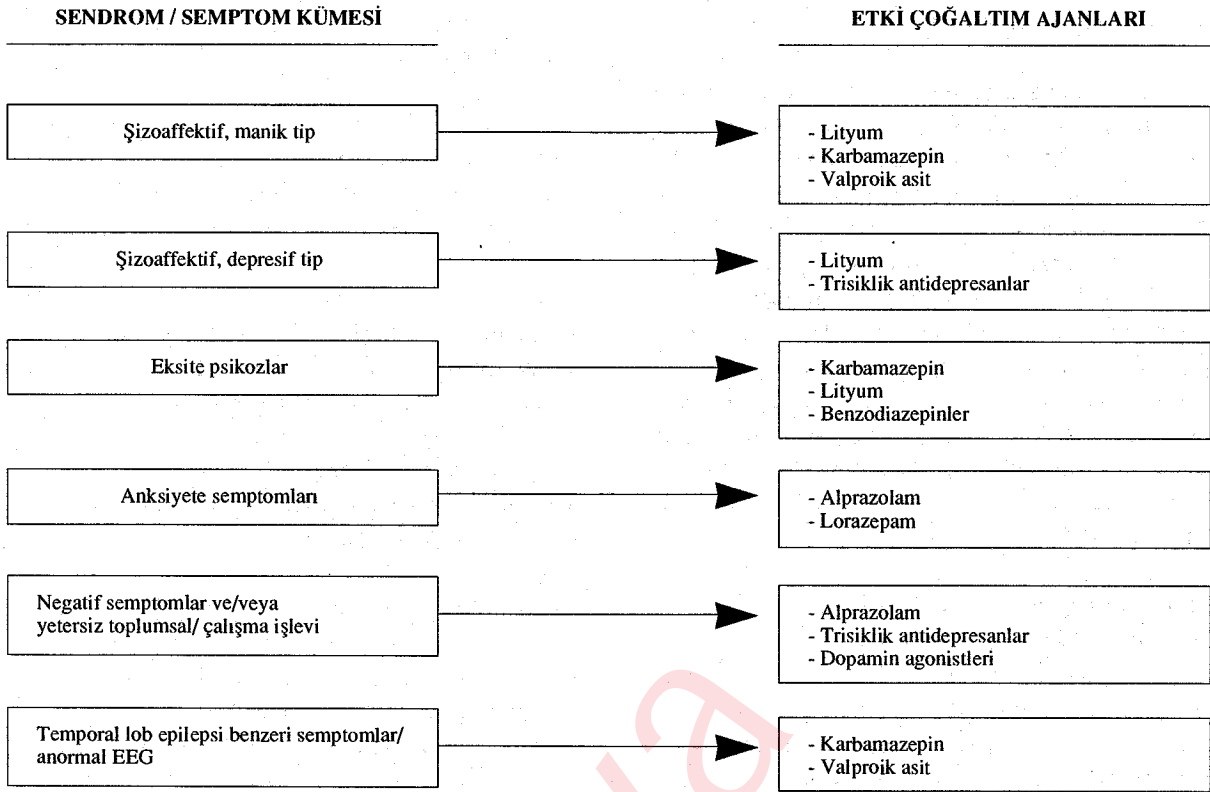
Önsel yanıt ölçütlerini karşılamayan ve katılım izni alınan bu hastalar, gelişigüzel seçilmiş ve daha sonra çift-kör şeklinde flufenazin 80 mg/gün, haloperidol 20 mg/gün verilmiş ya da 20 mg/gün flufenazine devam edilmiştir. Çift-kör evrede 4 hafta devam ettirilmiş, 4 haftada yanıt ölçütlerini karşılamayanların sadece % 7'si, 8 hafta sonra yanıt vermiş ve üç seçenek arasında önemli farklar bulunmamıştır. Sağaltımı güç kimi hastalar, dozajda önemli artışlardan ya da farklı bir sınıf bileşiğe geçişten yararlanabilmiştir, ancak bu hastaları en iyi şekilde ayırdecek yöntemlere şiddetli gereksinim vardır (8).

Sağaltıma yanıt vermeyen hastalar için klozapin, benzodiazepinler, EKT, rezperin, karbamazepin, propranolol ve L-dopa'yı da kapsayan alternatif somatik tedavileri geniş biçimde inceleyen bir araştırmada (3); önemli derecede dirençli pozitif belirtili ya da pozitif ve negatif belirtileri birarada olan hastalarda klozapine ek olarak lityum veya benzodiazepinlerin kullanımının çok yararlı olduğu, ancak klozapinin en çarpıcı iyileştirme yeteneğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Klozapin etkisiz

kaldığında, bu araştırmacılar alternatif olarak, lityum eklenmesini önermektedirler. Eğer lityum çok az bir düzelme sağlıyorsa, orta dozda benzodiazepinleri eklemek üçüncü seçenek olmalıdır (özellikle ajitelerde ve madde kötüye kullanımı olmayanlarda). Hangi hastanın özgül bir seçeneğe yanıt vereceğini belirlemek için sağlam yordayıcılar, ne yazık ki bulunmamaktadır.

Tipik nöroleptik tedavi dışında klinisyen için başlıca iki seçenek vardır. Eğer EPS'ye tahammülsüzlük hastanın ilaca yetersiz yanıt nedenlerinden biri ise, ya da tardif diskinezi varsa, doğrudan klozapin tedavisi planlanmalıdır. Klinisyen klozapini, nöroleptik etkisini artırma yönteminde ya da deneysel temelde düşünebilir (Şekil 1). Klozapin nöroleptiğe dirençli semptomların büyük çoğunluğunun tedavisinde endike olmasına karşın, farklı semptom kümeleri, özgül olarak eklenecek drogları akla getirebilmektedir (Şekil 2). Klozapine; lityum, benzodiazepin gibi bazı ajanlar eklenebilirse de, kan diskrazileri riskinin yükselmesi nedeniyle karbamazepinden kaçınılmalıdır. Klozapinin konvülzan eğilim özelliği nedeniyle, kaygı duyulan olgularda, tercih edilecek ek tedavi valproattır. Klozapin kullanımında klinik deneyim arttıkça, iyi yanıtın önceden belirleyicilerine ve optimal kombinasyon tedavisine ilişkin bilgimizin gelişmesi de muhtemeldir.

Bu seçeneklerin dışında, yetersiz yanıt veren kimi hastalarda klinik araştırma programlarına alınabilir. Araştırma protokollerinin birçoğu hastaya doğrudan



Şekil 2. Nöroleptik etkisini çoğaltma endikasyonları (Pickar ve ark. 1991'den).

yarar sağlayamayabilir, ancak unutulmamalıdır ki, lityum ve klozapin gibi droglar yıllar önce sadece deneysel planda mevcut idi, ancak birçok hastanın önemli ölçüde düzelmesine de bu şekilde yardımcı olunmuştur. Son zamanlarda araştırmacılar, bir bölümü geniş ölçüde antidopaminerjik farmakoloji ilkelere, diğerleri de nondopaminerjik etki mekanizmalarına dayanan, güncel "ilk kuşak" droglar gibi yeni "etki artırıcı" ajanlarının saptanmalarını da içeren çok sayıda strateji üzerinde çalışmaktadırlar. 1980' lerde endojen opioid beta-endorfin; opioid antagonist naloksan; kalsiyum antagonisti, verapamil gibi ilgi çekici prelinik özellikleri olan ajanların şizofreni tedavisinde pek az yararlı oldukları, ya da hiç yararlı olmadıkları ortaya çıkmıştır (18,19).

EKT'nin, şizofreniklerde ilaçla sağaltım kadar etkili olmasa bile, kimi değerli yönleri olduğu da gösterilmiştir (28). Bu tedavinin dirençli hastalardaki görelili yararları, daha ileri çalışmaları gerekli kılacaktır. Hastalık süresi altı ayı aşanlar, belirgin affektif semptomları ya da katatonisi olanlar EKT'den en çok yararlanmaktadır. Agresif davranışları olan bazı

hastalarda ise propranolol yararlı olmaktadır. 1990' larda; PET gibi teknolojileri kullanarak, fizyopatolojik mekanizmaları belirleme ve sonra da ilaç etkisi için anormalite taramada daha fazla başarı sağlanacağı umulmaktadır.

Dirençli hastaları tedavi ederken klinisyenlerin, bu özel tedavi girişiminin etkisini değerlendirmek için, hedef semptomlara, doz ve süreye göre iyi tasarlanmış tedavi planına sahip olmaları gereklidir. Farmakolojik tedavi uygulanan bir hastada aynı anda tedavide yalnız bir değişiklik yapılması önerilmektedir. Yine müdahale etmek için hastaya yeterli bir yanıt verme süresi tanınması da önemlidir. Bazı hastaların yeni bir tedavi planına yanıt vermeleri için dört hafta ya da daha fazla bir süre geçmesi gerekebileceği kanısındayız.

Dirençli hastalarda uygulanan birçok alternatif tedavinin, şizofreni için kabul görmüş endikasyonları olmadığından, potansiyel risk ve yararların hasta ve yakınları ile görüşülmesi ve bunun tıbbi kayıtlara geçirilmesi önem taşımaktadır.

## Terapötik Drog Monitorizasyonu (TDM)

Bu arada, belli başlı psikotrop ilaçların kullanımında önemli bir araç olan Terapötik Drog Monitorizasyonunun (TDM) da sözetmek gerekir. TDM klinisyene, seçilen ilacın dozunu ayarlama, terapötik etkiyi arttırmada ve yan etkileri azaltmada yarar sağlar. Hastalar arasında bu tip ilaçların (örn. trisiklik antidepressanlar, lityum, karbamazepin) metabolizma ve eliminasyon oranında 40 kata kadar varan önemli farklılıklar bulunmaktadır, dolayısıyla aynı ilacın aynı dozunun alınmasına karşın, plazma konsantrasyonları arasında önemli farklar görülebilir. TDM klinisyene, subterapötik plazma konsantrasyonu yanı sıra, potansiyel toksik plazma konsantrasyonunu tanıma olanağı da sağlar.

Değişik psikotrop ilaçların belli başlı genel özellikleri TDM'yi avantajlı kılar (Tablo 1) (26). Fakat tüm psikotrop ilaçlar (örn. benzodiazepinler) bu özellikleri paylaşmazlar. Psikotrop ilaç alan hastaların yaklaşık % 40'ı tedaviye uyumsuzdur (yanıtsızdır). Uyumsuzluk, subterapötik plazma konsantrasyonlarına neden olarak hastalığın süresini uzattığı gibi, supratherapötik plazma konsantrasyonlarına yol açarak ciddi toksisiteye de neden olabilir. Özellikle konsantrasyonu, motivasyonu, düşünce süreçleri bo-

zulmuş hastalarda tedavinin devamı açısından uyumu kontrol etmek önemli bir konudur.

Bazı psikiyatrik ilaçlar için (nortriptilin, desipramin, amitriptilin, imipramin ve lityum karbonat gibi) plazma konsantrasyonu ile etkinlik arasında iyi belirlenmiş bir ilişki vardır. Plazma düzeyini bilmek, klinisyene, terapötik etkiyi arttırmak için, daha rasyonel bir doz ayarlamaya olanağı sunar. Diğer ilaçlar için, antikonvülzanların psikiyatrik kullanımında olduğu gibi (örn. karbamazepin ve valproik asit), bu tür bir ilişki kesin olarak gösterilememiştir.

Perry ve ark.'nın bir meta-analizinde (17) regresyon analizleri kullanılarak; trisiklik antidepressanların etkililikleri şöyle özetlenmiştir:

**Nortriptilin:** Bu ilaç üzerine yapılan çalışmalar, 50-150 ng/ml'lik optimum oranda, bir curvilinear konsantrasyon-antidepressan yanıt ilişkisi göstermektedir. Primer majör depresyonlu hastaların % 70'i bu oran içerisinde iken tam remisyona girmişken, bu aralığın dışında ancak hastaların % 29'u remisyona göstermiştir.

**Desipramin:** Desipramin çalışmaları da, nortriptilinde olduğu gibi, konsantrasyon-antidepressan yanıt

Tablo 1. Psikotrop ilaçlar: plazma drog düzeylerini kontrol etmeyi yararlı kılan özelliklerin özeti

| Özellik                                                          | Mizaç stabilizatörleri |             |          | Antidepressanlar       |           |            |          | Antispikotikler |            |                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|----------|------------------------|-----------|------------|----------|-----------------|------------|------------------|
|                                                                  | Lityum karbo.          | Karbamazep. | Valproat | Trisiklik antidep. (a) | Bupropion | Fluoksetin | Trazadon | Haloperidol     | Tiyotiksen | Klorpromazin (b) |
| Çoğul etki                                                       | +                      | +           | -        | +                      | -         | -          | -        | -               | -          | +                |
| Küçük terapötik indeks                                           | +                      | -           | -        | +                      | +         | -          | -        | +               | -          | +                |
| Metabolizmada kişiden kişiye geniş değişkenlik                   | ±                      | +           | -        | +                      | +         | +          | ±        | +               | +          | +                |
| Toksisitenin erken farkedilmesinde güçlük                        | ±                      | ±           | -        | +                      | +         | -          | -        | +               | +          | +                |
| Etkinin başlamasında uzun gecikme                                | +                      | +           | +        | +                      | +         | +          | ±        | +               | +          | +                |
| İyi belirlenmemiş konsantrasyon-yanıt ilişkisi, yararlı etkileri | +                      | -           | -        | +                      | ?         | -          | -        | ±               | ±          | ?                |
| Rahatsız edici etkiler                                           | ±                      | ±           | -        | ±                      | ?         | -          | -        | ?               | ?          | ?                |
| Toksik etkiler                                                   | +                      | +           | ±        | +                      | -         | -          | -        | ±               | ±          | ?                |

(a) Genel olarak tüm trisiklik antidepressanlar için geçerlidir, ancak en iyi deneysel veri tabanı nortriptilin, desipramin, amitriptilin ve imipramin için olmuştur. (b) Benzer genel ifade tiyoridazin ve mesoridazin için de geçerlidir.

ilişkisini curvilinear göstermektedir. Meta-analizlerine göre desipramin için "terapötik pencere" 100-160 ng/ml arasındadır. Bu aralıkta % 59 oranında remisyon varken, bu aralığın dışında oran % 20'dir.

**Amitriptilin:** Bu tersiyer amin trisiklik için konsantrasyon-antidepresan yanıt ilişkisine ait sonuçlar daha az sağlıklıdır. Optimal plazma düzeyi aralığı 75-175 ng/ml'dir. Bu aralıkta remisyon oranı % 48 iken, aralığın dışında % 29'dur.

**İmipramin:** Erişkin hastalarda, konsantrasyon ile antidepresan yanıt arasında curvilinear ilişki göstermeyen tek trisiklik antidepresan imipromin'dir. Yetişkinlerde bu ilaçla ilgili veriler en iyi olarak lineer ilişkiye uyar. Bununla birlikte, imipramin çocukluk depresyonunda kullanıldığında curvilinear bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Meta-analizlerine göre, imipramine optimal antidepresan yanıt eşiği, MSS ve kardiyovasküler sistem toksisite eşiklerine yakın bulunmuştur. Halen, meta-analizlere göre önerilen eşik değer 265 ng/ml'dir ve bu eşik değerinin altında % 15 remisyon oranı varken, üzerinde ise remisyon oranı % 42'dir.

Bu dört trisiklik antidepresan ilaç için elde edilen konsantrasyon-etkinlik verilerinden, optimal TAD plazma düzeylerinde tedavi gören hastalarda 1.7'den 3 kata kadar varan bir oranda klinik yanıt artışı sağlamanın mümkün olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmalar Terapötik Drog Monitorizasyonu ile birlikte güvenlik artışı üzerinde de yoğunlaştırılmıştır (MSS toksisitesi-kardiyovasküler sistem toksisitesi ve katastrofik sonuçlarından kaçınmak gibi). Meta-analizlere göre, MSS toksisitesi, riski, TAD plazma düzeyleri 300 mg/ml'yi aştığında 13 kez; 450 ng/ml'yi aştığında ise 37 kez daha fazla görülmektedir. TAD plazma düzeyleri 200 ng/ml altında olan orta yaşlı sağlıklı bireylerde intrakardiyak ileti defektleri olağan değildir. Bununla birlikte 200 ng/ml TAD plazma eşiğinde, sağlıklı bireylerde de ventriküler sistem-his demetinde ileti hızının yavaşladığı görülmüştür.

**Teknik:** Genellikle, hekim sağlıklı bir erişkini standart dozda TAD, örn. 50-75 mg/gün nortriptilin ile tedaviye başlar. Bir hafta sonra hastaların büyük çoğunluğu kararlı duruma geçer. Kan örneği son dozdan 10,12 saat sonra alınır. Bu bekleme süresinin ne-

deni, ilacın emilim ve dağılımının tamamlanmasını sağlamaktır. Optimal konsantrasyona ait tüm veriler son dozdan sonraki 10-12 saate aittir. Eğer örnekler son dozdan 10-12 saat sonra alınamıyorsa, bunu geç almak, erken almaktan daha iyidir. Bu ilaçların yarı ömürleri 24 saat ya da üzerindedir.

### Mizaç stabilizatörlerinin terapötik drog monitorizasyonu

**Lityum:** Terapötik indeksinin dar olması nedeniyle lityum için TDM önemlidir. Akut manik episodlarda remisyonu sağlamak için gerekli serum lityum aralığı 0.8-1.2 mEq/l'tir. Sürdürüm tedavisi için gerekli düzey ise 0.6-0.8 mEq/l'te arasındadır. Lityum karbonat tedaviye yetersiz yanıt veren kimi şizofreniklerde yaklaşık 1.0 mEq/l'te kan düzeyini sağlayacak dozlarda kullanıldığında yararlı olmaktadır. 1.5 mEq/l'ti aşan konsantrasyonlarda toksisite riski başlamaktadır.

**Teknik:** Genellikle hekim bölünmüş doz izlencesi içinde, hastaya lityumu günde 2 ya da 3 kez, 300 mg şeklinde başlar ve serum düzeyleri başlangıçtan 4-5 gün sonra ve son dozdan 10-12 saat sonra ölçülür. Bu süre içinde kararlı bir plazma düzeyine ulaşılmış olunur. Tek doz-plazma konsantrasyon nomogramları da, daha etkili terapötik lityum plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için kullanılabilir. 450-600 mg'lık bir gece dozundan 12 saat sonra, plazma konsantrasyonunu belirlemek için kan örneği alınır ve kabul edilmiş nomogramlara göre, ileriye dönük doz ayarlaması yapılır.

**Karbamazepin:** Karbamazepinin antikonvülzan etkisi ve toksisitesi, plazma konsantrasyonu ile korelasyon gösterirken; antimanik etkisi ile plazma konsantrasyonu arasında yeterli bir ilişki henüz belirlenememiştir. Karbamazepinin tipik antikonvülzan doz aralığı 4-12 µg/ml'dir. Plazma konsantrasyonu-antimanik etkinlik çalışmaları yeterli hale gelinceye kadar, medikolegal açıdan, 12 µg/ml üzerindeki plazma karbamazepin düzeylerinden kaçınmak gerekir. Karbamazepinin diğer psikiyatrik kullanımları depresyon, şizoaffektif hastalık, impuls kontrol bozukluğu, organik affektif bozukluklar ve ajite şizofreni gibi durumları içermektedir. Bu kullanımlar için de, elimizdeki konsantrasyon-etkinlik verileri çok azdır.

**Teknik:** Karbamazepin tedavisine günde 2 kez yemeklerde 200 mg ile başlanır. Diğer ilaçlarda bahsedildiği gibi, karbamazepin metabolizması ve eliminasyonunda da bireyler arasında önemli farklılıklar vardır. Başlangıçta, kararlı plazma düzeyi 5-7. günlerde kontrol edilir. Hepatik otoindüksiyon nedeniyle, başlangıç plazma karbamazepin düzeyleri ile, kronik plazma düzeylerini tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenle, antikonvülzan etkinlik için gereken konsantrasyonları saptayacak doz ayarlamaları için çok sayıda kan örnekleri almak gereklidir. Bu açıdan; karbamazepin, doz ayarlaması için defalarca ilaç düzeyi monitorizasyonu gerektirmeyen diğer psikiyatrik ilaçlardan farklıdır.

### Valproik asit

Plazma konsantrasyonu-antimanik etkinlik arasındaki ilişki tam olarak değerlendirilememiş ise de, antikonvülzan etki için gerekli doz aralığı 50-100 µg/ml'dir. 50-80 µg/ml arasındaki yanıt eşiği, yaklaşık olarak, plazma albumininin sature olduğu konsantrasyondur. Bazı çalışmalar, şizoaffektif bozukluğu olan hastaların tedavisinde gerekli eşik değer 75 µg/ml olduğunu göstermiştir. 100 µg/ml'yi geçen düzeylerde etkinlik artmaz, bilişsel bozukluk riski ise çoğalır.

### Antipsikotiklerin terapötik drog monitorizasyonu

Haloperidol'un "terapötik penceresi"ne ilişkin tartışmalar son zamanlarda epey dikkat çekmiştir. Bazı çalışmalar, optimal antipsikotik yanıt için terapötik bir pencerenin varlığına işaret eden konsantrasyon ve yanıt arasındaki ilişkinin, ters bir U şeklinde olduğunu göstermektedir. Haloperidol için terapötik doz aralığı 5-20 ng/ml'dir, 50 ng/ml aşan değerlerde toksisite oluşur. Farklı tanısal profillere sahip hastaların, değişen haloperidol konsantrasyonlarında, kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği skorlarında azalmalar gösterebileceği deneysel olarak ortaya çıkarılmıştır. Örneğin; şizofreniform bozukluk tanımlı hastalara, kronik şizofreni için düşük gelen doz konsantrasyonları yeterli gelmiştir. Diğer yandan, kronik şizofrenikler için düşük dozda tedavi aralığına karşılık gelen haloperidol konsantrasyonları, subkronik şizofrenler için yeterli olmaktadır.

Plazma düzeyi ile, dopamin reseptör işgali ve yanıt arasında, nöroleptikler için TDM'nun kullanılabilirliğini gösteren, iyi belirlenmiş curvilinear bir ilişki tanımlanmıştır (33). Bir nöroleptiğin bloke ettiği D2 dopamin reseptörü miktarının, psikotik belirtilerin derecesini belirlediği ileri sürülmüştür. Düşük plazma haloperidol konsantrasyonlarında (5 ng/ml'den daha az) D2 dopamin reseptör blokajı minimal düzeyde gerçekleşmektedir; böylece sonuç, aşırı miktarda dopamin ve psikotik semptomların ortaya çıkışıdır.

Terapötik plazma konsantrasyonlarında (5-20 ng/ml) yeterli D2 dopamin reseptör blokajı olur ve sonuçta psikotik belirtiler remisyona girer. 20 ng/ml üzerindeki konsantrasyonlarda reseptör blokajı artışı çok az gerçekleşir. Aşırı haloperidol konsantrasyonunun, sinaptik yarıktaki nörotransmitter fazlalığına yolaçan, presinaptik dopamin salınımını arttırdığı ve böylece semptomatolojinin geri dönmesine neden olduğu da ileri sürülmüştür (29). Bu düşünceler psikozun "dopamin varsayımı"yla uyumlu olmalarına karşın, klinik açıdan hasta sunumları genellikle bu varsayımlarda ileri sürüldüğü kadar açık değildir.

### SONUÇ

Psikiyatride terapötik ilaç monitorizasyonu, plazma konsantrasyonu ile etkinlik arasında pozitif ilişki gösterilebilen, birçok psikotrop ilacın kullanımında yararlı bulunmaktadır. Bu ilaçların içinde lityum karbonat, dört trisiklik antidepresan (nortriptilin, desipramin, imipramin ve amitriptilin), bazı antipsikotikler (haloperidol, tiyotiksen) ve monoamin oksidaz inhibitörleri bulunmaktadır. Üzerlerinde yeterince çalışılmamış ama plazma konsantrasyonu ile etkinlikleri arasında anlamlı ilişki bulunduğu için TDM'na adaylığı uygun psikotrop ilaçlar da şunlardır: bupropion ve mizaç stabilizatörü antikonvülzanlar (karbamazepin ve valproat). Terapötik ilaç monitorizasyonu, sözkonusu bu ilaçların uygun doz ayarlamalarına olanak tanır, muhtemel toksik ilaç düzeylerini belirler ve bazı psikiyatrik hastalıkların idaresinde değerli ve etkin araç durumundadır.

Çocukluğun geç başlangıçlı (şizofrenik) psikozlarının, sonlanış ve tedavisi hakkında pek az şey bilinmektedir. Klinik deneyim nöroleptiklerin, prepubertedeki şizofrenik psikozlar üzerinde dramatik



etkiye sahip olmadıklarını göstermektedir. Bununla birlikte, davranışsal kontrolü sağlamak için nöroleptiklere çoğu kez gereksinim duyulur. Kimi zaman da, duygudurum değişiklikleri belirgin hale geldiğinde, lityum ya da karbamazepin denemek düşünülebilir. Adolesan psikozlarında tedaviye yöntemler, erişkin şizofrenisinden daha tipiktir (23).

Yine de, çocuklukta veya adolesan döneminde başlayan şizofrenide, nöroleptiklere alternatif drog tedavileri üzerinde yeterince çalışıldığı söylenemez. Tipik nöroleptikler, lityum, antikonvülzanlar, antidepresanlar gibi droglar ve diğerleri, az kullanılmaktadır ya da şizofrenik çocuklar ve adolesanlardaki kullanımlarına ilişkin tavsiyeler fazla değildir (9).

## KAYNAKLAR

1. Addonizio G, Roth SD, Stokes PE, et al: Increased extrapyramidal symptoms with addition of lithium to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 176:682-685, 1988.
2. Arana GW, Goff DC, Friedman H, et al: Does carbamazepine induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 143:650-651, 1986.
3. Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ: When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17:217-245, 1991.
4. Czeransky JG, Riney SJ, Overall JE, et al: Double-blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo for the treatment of schizophrenic negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 45:655-659, 1988.
5. Davis JM, Casper R: Antipsychotic drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 14:260-282, 1977.
6. Gattaz WF, Rost W, Hubner CK, et al: Acute and subchronic effects of low dose bromocriptine in haloperidol-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry* 25:247-255, 1989.
7. Kahn JP, Pertollano MA, Schane MD, et al: Adjunctive alprazolam for schizophrenia with panic-anxiety: Clinical observation and pathogenetic implications. *Am J Psychiatry* 145:742-744, 1988.
8. Kane JM, Marder SR: Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19:287-302, 1993.
9. Kestenbaum CJ, Canino JA, Pleak RR: Schizophrenic disorders of childhood and adolescence. *Review of Psychiatry*. Vol. 8 Tasman A, Hales RE, France AJ (eds). Washington American Psychiatry Press Inc 1989, p.254-255.
10. Klein E, Bental E, Lerer B, et al: Carbamazepine and haloperidol, placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 41:165-170, 1984.
11. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al: Antidepressants in "depressed" schizophrenic inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 46:922-928, 1989.
12. Lerner Y, Mitzer Y, Schestatsky M: Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 153:359-362, 1988.
13. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J: Provocative tests with psycho-simulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* (Berl) 91:415-433, 1987.
14. Mc Elroy SL, Keck PE, Pope HG: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 7:16-24, 1987.
15. Neppe VM: Carbamazepin in nonresponsive psychosis. *J Clin Psychiatry* 49:22-28, 1989.
16. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al: A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatrica Scand* 80:250-259, 1989.
17. Pery PJ, Pfohl BM, Holstad SG: The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Clin Pharmacokinet* 13:381-392, 1987.
18. Pickar D, Wolkowitz DN, Doran AR, et al: Clinical and biochemical effects of verapamil administration to schizophrenic patient. *Arch Gen Psychiatry* 44:113-118, 1987.
19. Pickar D, Bunney WE Jr, Duvillet P, et al: Repeated naloxone administration in schizophrenia: a phase II World Health Organization Study. *Biol Psychiatry* 25:440-448, 1989.
20. Pickar D, Litman RE, Konicki PE, et al: Neurochemical and neural mechanisms of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*. Schizophrenia: Positive and Negative Symptoms and Syndromes. Andreasen NC (ed). Basel, Karger, 1990, p.124-151.
21. Pickar D, Breier A, Hsiao JK, et al: CSF and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis: implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47:641-648, 1990.
22. Pickar D, Owen RR, Litman RE: New developments in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Review of Psychiatry*. Vol 10 Tasman A, Goldfinger SM (eds). Washington, American Psychiatric Press Inc 1991.
23. Pomeroy JC: Infantile autism and childhood psychosis. *Psychiatric disorders in children and adolescents*. Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB (eds). Philadelphia, WB Saunders Co 1990; p.284-289.
24. Potkin SG, Albers LJ, Richmond G: schizophrenia: An overview of pharmacological treatment. *Adjunctives to antipsychotics in: Current psychiatric therapy*. Dunner DI (ed). WB Saunders Co, 1993.
25. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, et al: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 140:1602-1604, 1983.
26. Preskorn SH, Fast GA: Therapeutic drug monitoring. In: *Current psychiatric therapy*. Dunner DL (ed). WB Saunders Co, 1993.
27. Roy A: Suicide in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 141:171-177, 1982.
28. Salzman C: The use of ECT in treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 137:1032-1041, 1980.
29. Seeman P: Antischizophrenic drugs-membrane receptor sites of action. *Biochem Pharmacol* 26:1741-1748, 1977.
30. Schulz SC, Sajatovic M: Poor response to traditional antipsychotic use of augmenting agents. In: *Current psychiatric therapy*. Dunner DL (ed). WB Saunders Co, 1993.
31. Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, et al: Adjunctive imipramine in the treatment of post-psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry* 44:533-539, 1987.
32. Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:660-669, 1987.
33. Wolkin A, Brodie JD, Barouch F, et al: Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. *Arch Gen Psychiatry* 46:482-484, 1989.
34. Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, et al: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 45:664-671, 1988.
35. Zemplan FP, Hirschowitz J, Sauten FJ, et al: Impact of lithium therapy on core psychotic symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 144:64-69, 1984.