

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ

Dr. Mert SAVRUN, Dr. İbrahim BALCIOĞLU, Dr. Oğuz TAN

ÖZET

Bu yazıda, çeşitli yönleriyle tedaviye dirençli şizofreni ele alınmıştır.

SUMMARY

The schizophrenia refractory to treatment has been reviewed in various aspects in this article.

Şizofreni çoğul belirtilerle giden kompleks bir bozukluktur. İlk nöroleptik ilaç olan klorpromazin, psikiyatri tedavi aleminde gözüktüğü 1950'lerden günümüze kadar geçen sürede temel psikofarmakoloji alanında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Buna rağmen, şizofreni olgularının %20-40'ı hala tipik nöroleptik ilaç tedavisine yeterli cevap vermemektedir.

Şizofreninin akut tedavisinde 6 haftalık bir süre içinde hastalarda nöroleptiklerle %70-80 oranında bir iyileşme sağlanmaktadır. Klasik nöroleptikler çoğu olguda dramatik etki sağlamasına rağmen, bazılarında (%10-20) başarı temin edememektedir. Bu olgular tedaviye dirençli şizofreni alt grubu olarak tanımlanırlar. Bu tanımlamaya göre öyküsünde en az 2 farklı gruptan nöroleptik kullanmasına rağmen; 5 yıllık dönemde işlevlerinde iyileşme olması, kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeğinden (KPDÖ) en az 45 puan, klinik global izlenim ölçeğinden (KGİÖ) ise en az 4 puan almış olması ve 6 haftalık bir süre içinde 60 mgr/gün dozda haloperidol kullanması söz konusu iken yeterli klinik cevap almaması durumunda tedaviye direncin varlığından söz edilir (Aker, 1992).

Tipik nöroleptiklerin yetersiz kalması: İlacın doz veya süre bakımından yetersiz uygulanması, akut veya tardiv (geç) akatizi, tardiv diskinezi gibi dayanılmaz ve tehlikeli yan etkileri söz konusudur. Bu sebeple ilacın kesilmesi zorunluluğu, hastanın işbirliğinde eksiklik, hastalığın şiddeti, bizzat ilacın o şizofreni olgusunda yeterli olmaması, tipik nöroleptiklerin şizofrenik sürecin temelinde yer alan fizyopatolojik süreçlerden bazılarını etkilemesi gibi çeşitli sebeplerle olabilir (İlnem, 1995).

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİYİ TANIMLAYABİLİR MİYİZ?

1- 3 değişik sınıftan tipik bir nöroleptiğin 1500 mgr klorpromazin veya eşdeğerinde dozu verilirse,

2- Bu dozlar en az 6, en çok 12 hafta süre ile uygulanırsa,

3- Bunlara rağmen KPDÖ (kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği), KGİ (klinik global izlenim), NBDÖ (negatif belirtileri değerlendirme ölçeği), PBDÖ (pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği) gibi ölçeklere göre davranış bozukluğu,

4- Bu ölçeklere göre davranış bozukluğu, varsanı, sanrı, tertibi bozulmuş konuşma gibi pozitif,

5- İraae kaybı, düzleşmiş duygulanım, düşünce içeriğinin fakirleşmesi gibi negatif belirtilerde,

6- Başlangıç değerlendirilmesine göre %30-40 kadar bir azalma olmamasıdır, ki bu tanımlama TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİYE uyar.

Tüm şizofrenik hastaların %20-40'ı tedaviye dirençlidir.

Ayrıca klasik nöroleptiklerin akut ve kronik distoni, tükürüğün aşırı salgılanması, okülogirik kriz, akatizi, tremor, çeşitli diskinezi gibi dayanılmaz derecedeki yan etkileri tipik bir nöroleptiğin, yeterli doz ve sürede etkili olma ihtimalinin önleyerek tedaviye dirençli olgu kavramını tedaviye dayanıksız anlamında genişletmektedir (Arıhan, 1996).

TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviden olumlu sonuç alınmazsa olgunun klinikte yeniden değerlendirilmesi gerekir. Bu klinik değerlendirme aşağıda sıralanmış soruları sistematik ve doyurucu bir şekilde cevaplamaktan ibarettir:

1- Teşhis tekrar gözden geçirilmelidir:

a- Hasta gerçekten şizofrenik süreçte midir?

b- Genel bir tıbbi durum veya madde kullanımı dışlanmış mıdır?

c- Hasta şizofrenik süreci alevlendirdiği bilinen steroid, dopaminerjik, trisiklik antidepresan ilaçlar,

alkol veya madde kullanmakta mıdır?

- Klinik tablo şizofrenik sürecin tedaviye dirençli olduğu bilinen eksiklik sendromu (defisit sendromu) mudur?

- Hastanın kan ve idrarında şüphelenilen maddelerin, ilaçların aranması, bu sorulara yeterli cevap verebilir.

2- Yeterli antipsikotik kan seviyesi sağlanmış mıdır?

Hastanın ilacı alıp almadığı denetlenmelidir (Coşkun, 1996).

Tipik nöroleptiklerin, dirençli olgularda disforik bir duruma, negatif şizofrenik belirtilere benzer semptomlara yol açtığını biliyoruz. Tipik nöroleptiklerin farmakokinetik özellikleri fluoksetin, simetidin, karbamezapin gibi ilaçlarla beraber verilmesi halinde çok değişmektedir. Bu gibi sebeplerle klasik nöroleptik ilaçların, özellikle haloperidolün plazma düzeyi izlenmelidir. (A. Coşkun, 1996)

3- Tedavi süresi yeterli midir?

Süre: 6-12 haftadır.

En az 3 farklı grup nöroleptik uygulanır. Hastanede kalış süresi uzarsa, akut devresinin bitmemesi, ızdırabın sürüp gitmesi tıbbi ve etik sorunlara yol açar.

Çözüm olarak, bir ay sürede uygun dozlarda uygulanan nöroleptiklere cevap alınamayan olgularda tedavinin diğer aşamalarına geçilmesi tavsiye edilmektedir.

4- Bazı çalışmalarda yüksek doz antipsikotiklerin iyatrojenik olarak negatif belirtiler, disforik bir durum ve nadiren de antikolinerjik etkileriyle "TOKSİK PSİKOZ" oluşturdukları bildirilmiştir. Diğer bir anlamıyla; tedaviye direnç olarak tanımlanan bu durumun bir nöroleptik davranış zehirlenmesi "Behavioral Intoxication" veya toksik psikoz olup olmadığı düşünülmeli ve dolayısıyla bir deneme süresi için antipsikotik dozu akla getirilmelidir.

5- Bu tip hastalarda;

- Sosyal beceri alanında eksiklik vardır,
- Aile üyeleri duygusaldır,
- Evdeki olumsuz fiziksel şartlar görülür. Psikotik süreci bunlar menfi yönde etkiler. Grup tedavileri yapılmalıdır.

Tedaviye dirençli olgularda tipik nöroleptiklerin dozunu arttırmak bir seçenektir (en yüksek doz) (Il-

nem, 1995).

Yüksek, çok yüksek mega dozlar çoğu kez ilacın güvenlik sınırı ve yan etkileri bağlamında tespit edilmektedir.

İlacın adı	En yüksek doz
Klorpromazin	1000 mgr.
Haloperidol	100-200-250 mgr.
Klozapin	900 mgr.
Tiyoridazin	800 mgr.
Zuklopentiksolhidrokloridin	150 mgr.
Sülpirid	2400 mgr.
Depopreparatlar	
Flupentiksol	400 mgr/hafta
Flupenazidekonoat	50 mgr/hafta
Haloperidol dekonat	300 mgr/hafta
Zuklopentiksol dekonat	600 mgr/hafta

Dayanılabilir yüksek dozların tedavi etkisinin gözükme hızına, tedaviden faydalanma derecesine ek bir katkıda bulunup bulunmadığına bağlıdır. Araştırmalar sonucunda 10-20 mgr/gün haloperidol dozunun 6-15 mgr/ml kan düzeyi meydana getirdiği görülmüştür. Bu dozla en uygun sonuç alınır (Farmer, 1993).

Çevresi için zararlı hastaya yüksek doz haloperidol (30-60 mgr/gün) ile EKT, veya APİ+BDZ bir arada düşük dozlarda verilmesi uygundur.

Klinikte, uzman denetimi altında bilinçli bir şekilde kimi vakalarda çok yüksek dozlara hatta mega dozlara çıkılabilmektedir; bu durumda 4-6 hafta sonra klinik durum değerlendirilmelidir. Belli bir derecede düzelmeye sağlanırsa, bu doz yavaş yavaş azaltılarak başarılı bir idame tedavisi yapılabilir. Eğer bu çok yüksek veya mega doz uygulanmasına yeterli bir klinik cevap alınamadığı düşünülürse atipik bir nöroleptiğe geçilir.

KRONİK ŞİZOFRENİDE NÖROLEPTİK KESİLMESİ

Kronik şizofreni tedavisinde hem nöroleptik idamesinin (ör: tardiv diskinezi) hem de nöroleptik kesilmesinin (ör: psikotik alevlenme veya nüks) doğurduğu riskler ortaya çıkmaktadır. 4365 şizofren hastayı kapsayan 66 nöroleptik kesilme çalışması gözden geçirilmiştir. Nöroleptik tedavisi kesilen hastalarda ortalama kümülatif nüks hızı %53 iken, ortalama 97 ay takip müddeti boyunca nöroleptik tedavisine de-

vam edenlerde %16'ydı. Nüks hızı takip süresinin uzunluğu ile poziti olarak ilişkiliydi. Münferit çalışmalarda bildirilen nüks prediktörleri genç yaş, yüksek baseline nöroleptik bozu ve kısa hospitalizasyon süresini kapsıyordu. Nöroleptik kesilmesinin nüks dışındaki yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Nöroleptik idamesiyle kesilme arasındaki risk-yarar oranı her hastada dikkatle tek tek değerlendirilmelidir. En düşük etkili doza yavaşça azaltmak, pek çok hastada tercih edilen strateji olabilir. Nöroleptik ilaçlarla erken tedavinin şizofrenili bazı hastalarda morbiditeyi azalttığı ileri sürülmüştür. Kronik şizofrenili pek çok hastanın uzun süreler boyunca nöroleptik tedavisine devam etmesi gerekmektedir. Aynı zamanda nöroleptiklerle sürekli tedavi ortostatik hipotansiyon, ekstrapiramidal semptomlar ve özellikle inatçı tardiv diskinezi gibi ciddi yan etkilerin insidansında artışı getirmektedir. Kane ve arkadaşları nöroleptikle tedavi edilen genç yetişkinlerde yıllık tardiv diskinezi insidansının %4-5 olduğunu bildirmişlerdir. Hem Saltz ve arkadaşları hem de Jeste ve Caligiuri yaşlı psikiyatrik hastalarda tardiv diskinezi insidansının en az 6 kat daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Kronik şizofren bir hastada uzun süreli nöroleptik tedavi meselesi, hekimi bir muamma ile yüz yüze getirmektedir. İlaçların uzun süreli kullanımı yan etki problemlerini, risklerini birlikte getirir. Dolayısıyla hem klinik hem de medikolegal gayeler açısından yeterli gerekçe bulunmadıkça uzun süre antipsikotik idamesi tavsiye edilmemektedir. Bu da nöroleptik kesilmesini ve dolayısı ile psikotik nüks riskini beraberinde getirmektedir. Hekim ve hasta iki tatsız risk arasında seçim yapmak zorunda kalmaktadır: Ya nüks veya uzun süreli tedavinin yan etkileri. Nöroleptik kullanımı çoğunlukla şizofrenideki nöroşimik ve diğer bulguları yorumlamayı zorlaştıran bir etkenlerdir. Klinik olarak stabil, yani nüksüz kalabiliyorsa, mümkün olduğu kadar uzun süre hastaları nöroleptiksiz bırakmak ideal olacaktır. Hangi tip hastada antipsikotik tedavinin ne kadar süre kesileceği ve ilaç kesmenin optimal şekli konusunda yayınlarda maalesef açık bilgiler yoktur (Patricia, 1995).

Bu önemli konuda aşağıdaki sorulara cevap aranmalıdır.

1- Nöroleptik tedavisi kesildikten sonra şizofrenili hastalarda nüks riski nedir? Başka bir deyişle ne oranda hastada nükse yol açmadan nöroleptik tedavisi kesilebilir?

2- Mukayese edilebilir bir süre içinde antipsikotik tedaviye devam eden hastalarda nüks ihtimali nedir?

3- Nöroleptik tedavisini kesmenin diğer sonuçları nelerdir?

4- Nüksü ve tedaviyi kesmenin getirdiği diğer yan etkileri artıran veya azaltan hasta ve tedavi ile ilgili etkenler nelerdir?

NÜKS

Tanım: Nüks "aktif medikasyona dönüş" şeklinde tanımlanmıştır. Bir başka nüks tanımı ise "davranışta kötüleşme (ajitasyon, agresyon, insomnia, anksiyete, halüsinasyon, hezeyan, saldırgan ve süisidal davranış) veya BPRS gibi ölçüm skalalarında gözlenen spesifik değişmedir.

Nüks hızının nöroleptik kesilmesi ile ilişkisi konusunda nöroleptik kesilme gruplarını ihtiva eden 66 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada eşlenmiş idame gruplarına (%15.6) karşı eşleşmiş kesilme gruplarında (%53.2) ortalama nüks hızında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. 66 çalışmanın bütününde nöroleptik kesilme gruplarında ortalama nüks hızı %46.6 idi. 2.5 aylık takipte nüks hızının nöroleptiği kesilen hastalarda %100, nöroleptiği sürdürülen hastalarda %0 (her biri için N:13) olduğunu gösteren bir çalışma vardır. Yüzde olarak nüks hızındaki bu farklılık, 29 çalışmanın tamamı için ortalama farklılıktan 3 SD'den fazladır. Bu grup hariç tutulduğunda kesilme ve idame gruplarında ortalama nüks hızları sırası ile %51.5 ve %16.2 idi.

Nüksün diğer prediktörleri; yaşın genç olması, yüksek baseline nöroleptik dozu, şizofreninin non-paranoid alt tipi, yakın dönemde psikiyatrik hospitalizasyon, kötü sosyal duyum, erkek olmak, nonpipe-razin tipte fenotiyazin kullanımınıdır.

Nöroleptik kesilmesinin diğer klinik etkilerinden biri kolinerjik rebounddır. İlk 2 hafta içinde hastaların bulantı, malaise, diaferes, kusma, insomnia gibi kolinerjik reboundla uyumlu bir dizi semptom yaşadıkları bildirilmiştir. Bu etkiler hafif ve geçicidir, tedavi gerektirmezler (Hirsch, 1994).

Nöroleptik kesildikten 2 hafta sonra diskinezi meydana gelmiştir. Nöroleptik malign sendrom, tardiv akatizi, progressif parkinsonizm, hematemez gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Ayrıca toplam uyku zamanında, REM uykusunda, REM latansında azalma bildirilmiştir (nöroleptik kesilmesinden sonra).

NÖROŞİMİK ETKİLER

Nöroleptik kesilmesinden sonra, dopamin metaboliti olan HVA plazma konsantrasyonlarında artış, norepinefrin metaboliti MHPG'nin plazma yoğunluğunda çoğalma, plazma PRL (prolaktin) yoğunluğunda başlangıçta azalma, sonra artış; daha önceki nöksle ilişkili nöroleptik tedavisi sırasında PRL konsantrasyonlarında azalma, nöks edenlerde BOS norepinefrin konsantrasyonlarında artış, son zamanlarda bazı araştırmalar nöroleptik kesilmesinden sonra, plazma kortizol konsantrasyonlarında artış, plazma β -endorfin konsantrasyonlarında artış, PET'te striatal D_2 reseptörlerinin dansitesinde artış bildirilmiştir (Patricia, 1995).

YORUM

Nüks (relaps) değişen tanımlarla gündeme geliyor. Semptom, recurrence, exacerbation (alevlenme) daha iyi terimler olabilir. Tedavisi kesilen şizofrenili hasta gruplarının nöroleptiği sürdürülen hastaların 3 katından fazla nöks hızı gösterdiği tespit edilmiştir. Öte yandan nöroleptiği kesilen hastaların yaklaşık yarısı 6-3 - 9-7 aylık takip süresi boyunca nüks etmeksizin stabil kalıyordu. Halbuki nöroleptik idamesine rağmen hastaların %15.6'sında ortalama 7-9 aylık takip süresi içinde nöks gerçekleşiyordu. Nüks hızı takip süresi ile pozitif ilişkiliydi. Nöroleptik kesildikten sonra dekompanseasyona maruz kalan hastaların, tedavi başlanınca hızla rekompanse oldukları gözlenmiştir (Hirsch SR, 1994).

KLİNİK ÖNERİLER

Psikotik nöks, hastaların kendilerine ve başkalarına zarar verme ihtimalini de beraberinde taşır. Bu da, elbette hastanın ve ailesinin hayatını bozabilecek, hospitalizasyona yol açabilecek, psikososyal ve finansal problemlere sebep olacaktır. Öte yandan, bizim sonuçlarımıza göre, hastaların hemen hemen yarısı, nöroleptik kesildiğinde on ay boyunca nüks etmemektedir. Özellikle inatçı TD riski göz önüne alındığında, ilaç idamesi gereksiz görülebilir.

Bu ise hem klinik hem de medikolegal bir muammadır. En uygun çözüm, muhtemelen şizofreni semptomlarını yeterli düzeyde denetleyecek en düşük doza yavaşça inmek olacaktır. Altı (6) aylık takip boyunca hızlı azaltılan grupta %50, yavaş azaltılan grupta %18 daha az nöks görülmüştür. Kolinerjik re-

bounddan kaçınmak için, antikolinerjik ilaçları nöroleptik kesildikten en az birkaç gün sonra kesmek muhtemelen tercih edilir. Bir nöks olayında hastayı yatırmak gerekebilir ve çoğunlukla psikotik bir nöksün sonucu olarak ortaya çıkan hastaya ve diğerlerine gelebilecek zararı önlemeye yönelik adımlar atılmalıdır.

Nöroleptik kesilmesi sonrası gelişen tekrarlayan psikotik nöks hikayesi veren bir hastanın büyük bir ihtimalle nöroleptik tedavisine devam etmesi gerekir. Aksine, yaşlı bir hastada (ki yeterli sosyal desteğe sahiptir, nispeten hafif bir psikotik epizodu olan, gençlere göre inatçı TD gelişimi riski çok daha yüksektir) akut semptomlar kontrol altına alındıktan sonra nöroleptik (taper) hedef tedavi düşünülebilir. Son zamanlarda TD gelişmiş yaşlılarda TAPER hedef tedavi özellikle düşünülmelidir; çünkü çalışmalar nöroleptik idamesi ile diskinezinin persistans riskinin yaşlılarda gençlere göre çok daha yüksek olduğunu ileri sürmektedirler. Nöroleptik kesilmesi, en azından doz azaltımı, tanısal gayeler açısından faydalı olabilir (ör: delirium gibi, genel tıbbi veya nörolojik durumlara sekonder belirli psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesinde veya ajitasyonun akatiziden ayırt edilmesinde), inatçı TD'yi önlemenin rutin amacı olarak mükerrer uzun süreli ilaç ara vermeleri (bir kerede birkaç ay) tavsiye edilmemektedir. Yapılan çalışmalarda sık ve uzun süreli ilaç kesilmesinin inatçı TD üzerinde etkisi olmadığı ve hatta riskin arttığı gösterilmiştir (Çetin, 1995).

Ciddi mental hastalığı olanlarda tam bir klinik değerlendirme, özellikle önem taşır. Yapılandırılmış tanısal görüşme (aile öyküsü dahil) ve semptomatolojinin nicel (motor abnormalite dahil) ölçümünün eksiksiz bir fizik ve laboratuvar muayene (ilaç taraması dahil) ile birleştirilmesi tıbbi muayenenin ilk evresini oluşturur. Tedaviye cevap vermeyen bir hastalık durumunda, başka bir teşhis ihtimali düşünülmelidir. Belirgin olmayan bir nörolojik hastalığı dışlamak için, yapısal beyin görüntüleme teknikleri (BT, MR) ve EEG kullanılmalıdır. Yapılacak bir nöropsikolojik değerlendirme, kognitif defisitlerin ve nitelendirilmesine yardımcı olur ve ayaktan tedavi gören hastaların rehabilitasyonuna yol gösterir.

FARMAKOTERAPİ

Tedaviye dirençli hastanın klinik değerlendirilmesi tamamlandığında klinisyen, günümüzdeki geçerli

tedavinin en iyi şekilde kullanımını sağlamalıdır. Davranışa ait değişikliğin tanımlanması zor olduğu için, anahtar semptomları ya da klinik özellikleri, farmakoterapiden önce ya da farmakoterapi sırasında nitelendirmek çoğunlukla yararlı olmaktadır.

Şizofreniklerin büyük çoğunluğunda, doz dikkate alınmaksızın, 4-6 haftalık nöroleptik kullanımı ile bir yarar sağlansa bile, tedavi büyük bir açmaz olarak kalmaktadır. Tedavi stratejilerini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarına göre; 3-4 haftalık tedavinin başarılı olmadığı hastalara genellikle üç türlü yaklaşımda bulunmaktadır:

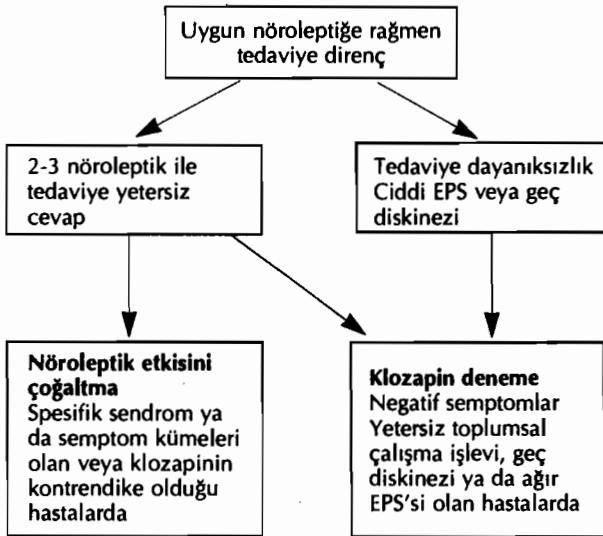
- 1- Dozu artırmak,
- 2- Farklı bir nöroleptiğe geçmek,
- 3- İlk tedaviye daha fazla zaman tanımak.

Yapılan araştırmalarda; önemli derecede dirençli pozitif belirtili ya da pozitif, negatif semptomları bir arada olan hastalarda klozapine ek olarak lityum veya benzodiazepinlerin kullanımının çok yararlı olduğu, klozapinin en çarpıcı iyileştirme yeteneğine sahip bulunduğu sonucuna varılmıştır (M.Çetin, 1995).

Klinisyen klozapini nöroleptik etkisini artırma yönteminde ya da deneysel temelde düşünebilir (Şekil 1).

Klozapin nöroleptiğe dirençli semptomların büyük çoğunluğun tedavisinde endike olmasına rağmen, farklı semptom kümeleri, özgül olarak eklenecek drogları akla getirebilmektedir (Şekil 2)

Klozapine; lityum, benzodiazepin gibi bazı ajanlar eklenebilirse de, kan diskrazileri riskinin yüksel-



Şekil 1

Nöroleptiklerin Etkisini Çoğaltma Yöntemleri ve Tedaviye Dirençli Hastaya Yaklaşım:

Sendrom/Semptom Kümesi	Etki Çoğaltım Ajanları
Şizoaffektif, manik tip	Lityum, karbamazepin valproik asit
Şizoaffektif, depresif tip	Lityum, trisiklik antidepresanlar
Eksite Psikozlar	Karbamazepine, lityum, benzodiyazepinler
Anksiyete semptomları	Alprazolam, lorazepam
Negatif semptomlar ve/veya yetersiz toplumsal/çalışma işlevi	Alprazolam, trisiklik antidepresanlar, Dopamin agonistleri
Temporal lob epilepsi benzeri semptomlar/ anormal EEG	*Karbamazepin valproik asit

Şekil 2

mesi sebebiyle karbamazepinden kaçınılmalıdır. Klozapinin konvülzan eğilim özelliği sebebi ile, kaygı duyulan olgularda, tercih edilecek ek tedavi valproik asittir. Klozapin kullanımında klinik deneyim arttıkça, iyi cevabın önceden belirleyicilerine ve optimal kombinasyon tedavisine ilişkin bilgimizin gelişmesi de muhtemeldir (Arıhan, 1996).

EKT'nin, şizofreniklerde ilaç kadar etkili olmasa bile, yararı vardır. Hastalık süresi altı ayı aşanlar, belirgin affektif semptomları ya da katatonisi olanlar EKT'den çok yararlanmaktadır.

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. İlaç tedavisi uygulanan bir hastada, aynı anda tedavide yalnız bir değişiklik yapılması tavsiye edilmektir. Yine müdahale etmek için hastaya yeterli bir cevap verme süresi tanınması da önemlidir. Bazı hastalarda yeni bir tedavi planına cevap vermeleri için dört hafta ya da daha fazla bir süre geçmesi gerekebileceği kanısındayız.

Dirençli hastalarda uygulanan birçok alternatif te-

davinin, şizofreni için kabul görmüş endikasyonları olmadığı için, potansiyel risk ve yararların hasta ve yakınları ile görüşülmesi ve bunun tıbbi kayıtlara geçirilmesi önem taşımaktadır.

Bu arada, belli başlı psikotrop ilaçların kullanımında önemli bir araç olan Terapötik Drog Monitörizasyonunun (TDM)'dan da söz etmek gerekir. TDM klinisyene, seçilen ilacın dozunu ayarlama, terapötik etkiyi arttırmada ve yan etkileri azaltmada yarar sağlar. TDM klinisyene, subterapötik plazma konsantrasyonu yanısıra, potansiyel toksik plazma konsantrasyonunu tanıma imkanı sağlar. Değişik psikotrop ilaçların belli başlı genel özellikleri TDM'yi avantajlı kılar. Fakat tüm psikotrop ilaçlar bu özellikleri paylaşmazlar. Psikotrop ilaç alanların yaklaşık %40'ı tedaviye uyumsuzdur ve cevapsızdır.

Psikiyatride terapötik ilaç monitörizasyonu, plazma konsantrasyonu ile etkinlik arasında pozitif ilişki gösterebilen, birçok psikotrop ilacın kullanımında yararlı olmaktadır. Terapötik ilaç monitorizasyonu, söz konusu ilaçların uygun doz ayarlamalarına imkan tanır, muhtemel toksik ilaç düzeylerini belirler ve bazı psikiyatrik hastalıkların idaresinde değerli ve etkin araç durumundadır.

Klasik nöroleptik tedavisine cevap vermemiş olgularda çeşitli psikotik belirtilere ek olarak; semptom düzeyinde mizaç, bunaltı, eksitasyon, kısmi karma-

şık epilepsi, belirti ve işaretlerinin görüldüğü de olmaktadır. Bunların iyileştirilmesi için ek ilaç tedavisi gerekir. Buna etkiyi artırma (augmentation) denir. Bu tedavinin bilimsel kesinliği olmamakla birlikte, deneme-yanılma-doğruyu bulma ilkesince klinikte uygulanagelen bir tedavi şekli olduğu kabul edilir.

KAYNAKLAR

- Aker TA, Özmen E, Arkonaç A: Şizofrenide İdame Antipsikotik Tedavi. *Düşünen Adam*, 3:52-57, 1992.
- Arihan G, Dilbaz N, Tan D: Tedaviye Dirençli Şizofrenik Hastalarda Klozapinin Etkinliği. *Düşünen Adam*. 9 (3): 34-39, 1996.
- Coşkun A, Savaş H.A., Arkonaç O: Tedaviye Dirençli Br J Psychiatr 164: 94-96, 1994.
- Çetin M: Tedaviye Dirençli Şizofrenilerde Züklopontiksolun Etkinliği ve Güvenirliliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 5: (1-4) (60-65), 1995.
- Farmer AE, et al: Drug Treatment of Uresistant Schizophrenia. *Drugs* 3: 374-83, 1993.
- Hirsch SR. et al: Clinical Use of High Dose Neuroleptics. *Br J Psychiatr* 164:94-96, 1994.
- İlnem C., İlnem M., Kır Ö., Yener F., Aslaner F.: Nöroleptiklerin Etkisini Çoğaltma Yöntemleri ve Tedaviye Dirençli Hastaya Yaklaşım. *Düşünen Adam*: 8 (1): 9-18, 1995.
- Patricia L, Gilbert MD; M. Jackuclyn Harris, MD; Lou Ann Mc Adams, MD; Dilip V. Jeste, MD: ARCH 95 mar 173: Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients: A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 52: 173-188, 1995.