Şizofrenide Negatif Belirtilerin Tedavisinde Bir Dopamin Agonişti Olan Bromokriptin'in Etkinliği

Murat KULOĞLU*, Ali ÇAYKÖYLÜ**, İsmet KIRPINAR**, Esin ÖZATALAY***

ÖZET

Bu çalışma nöroleptik ilaçlara bir dopamin agonisti olan bromokriptin eklemesinin şizofreninin negatif belirtiler üzerinde etkinliğini incelemek üzere, prospektif ve açık bir klinik çalışma olarak tasarlandı. DSM-III-R şizofreni tanım ölçütlerini karşılayan ve negatif belirtileri basın, 27 kronik hasta üzerinde çalışıldı. İlk 4 haftalık sürede ortalama 12.5±7.4 mg/gün haloperidol eşdeğerdoza nöroleptik verilerek tedavi edilen hastalara 5, haftadan itibaren nöroleptiklerle birlikte ortalama 7.5-20 mg/gün bromokriptin verildi. SANS ve SAPS ile yapılan değerlendirme belgeleri nöroleptik tedavi sonrası belirgin düzeyde gösterilmesine ve son hatta 4 haftalık kombinasyon tedavisi sonunda negatif belirtilerde önemli derecede düzelme belirleniken pozitif belirtilerde alevlenme gösterilmedi. Nöroleptik tedavisine bir dopamin agonisti olan bromokriptin eklenmesinin şizofreninin özellikte negatif belirtileri üzerinde etkisi tedavi edici özellüğü olduğunu ve tedaviye dirençli kronik şizofrenilerde bir tedavi seçeneği olarak üzerinde çalışılması gerektiğini souscuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, negatif belirtiler, bromokriptin eklenmesi

Düşünen Adam; 1996, 9 (2): 4-8

SUMMARY

This prospective open-trial clinical study has designed to assess the effectiveness of dopamin agonist bro mocriptine augmentation to neuroleptic drugs in negative symptoms of schizophrenia. The subject were 27 patients with a diagnosis of schizophrenia as defined by DSM-III-R who have negative symptom dominance. The study had 2 phases. In the first four weeks of treatment, approximately 12.5±7.4 mg/day haloperidol equivalence dose neuroleptics were given. In following four weeks 7.5-20 mg/day bromocriptine were added to neuroleptics. The clinical assessment were done by using SANS and SAPS. We have observed the therapeutic benefit of the bromocriptine as an adjuvant to neuroleptic treatment in negative symptoms but no exacerbation in positive symptoms after four weeks of treatment course. This study has indicated the therapeutic efficacy of bromocriptine augmentation to neuroleptic treatment in negative symptoms of schizophrenia. Bromocriptine augmentation seems an alternative strategy in the treatment of neuroleptic resistant chronic schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, negative symptoms, bromocriptine augmentation

GİRİŞ

Şizofreni; temel ve tanımlayıcı özellikleri, sınırlar, homojenitesi ve alt tipleri hala tartışılıktaki olan kar-

* Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, *** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı

maşıkl bir sendromdur. Etiyolojisi açıklamak üzere önerilen dopamin etkinliği, genetik etmenler, yapısal beyin bozuklukları ve hipofrontalite gibi değişik kümelerin birçoğunu destekleyen veriler elde edilmiş
olmakla birlikte, bu kuramların hiçbir tek başına açıklanamayacağı bir model oluşuramamıştır (23,9,15,18,19, 31,34).

Dopamin kuramı bu hastalıkla ilgili olarak bugün kadar ortaya atılmış biyolojik kuramların en tufanlı olanlarından biridir. Kuram esas olarak şizofrenide dopaminerjik etkinlik artışının söz konusu olduğunu, bunun ortadan kaldırılabilmesi için de postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörüür. Ancak günümüzde bunun tüm olguarda değil, hastaların bir alt grubu için geçerli olduğu bilirdirilmektedir.

Özellikle Crow'un, Tip I (pozitif belirtili) ve Tip II (negatif belirtili) şizofreni alt gruplarını tanımlamısından bu yana, nöroleptiklerin pozitif belirtili şizofrenlerde daha etkili olduğu ve bu alt grupta dopaminerjik etkinlik artışı bulunduğu, negatif belirtili şizofrenlerde ise nöroleptiklerin kısımı etkili ya da etkisiz olduğu ve bu gruplarda hastalarda dopaminerjik aşırı etkinlikten süzdelenmeyeceği ileri sürülmektedir (6,8,12,17,22,24,32,33).

Buna göre, arıtmı̇s veya azalmış dopaminerjik etkinliğin her iki biçiminde şizofreni oluşumunda rol oynayabileceğini öne sürülmektedir (8). Bu durum pozitif ve negatif belirtilerin oluşumu için de geçerli bir model sunmaktadır. Şizofrenide negatif belirtiler merkezi sinir sisteminde dopaminerjik etkinliğine göre yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkacağı ileri sürülmektedir (22,23,35). Bu kurama dayalı olan dopamin agonistlerin negatif belirtili şizofreni tedavisinde etkili olabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır.


Bir bu çalışmada öncelik kuramsal ve klinik verileri göz önünde alarak nöroleptik tedavisine dopamin agonisti olan bromokripitin eklentmesinin negatif belirtiler üzerinde etkisi olup olmadığı incelenemeyi amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEM**


Hastaların klinik durumlarının değerlendirildiğinde Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS) ile Pozitif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS)’nin Erkoç ve ark. tarafından uyarlanmış formu kullanıldı (10,11).

Dene克莱kin herbin için tıbbi protokolüne kör bir hekim tarafından tıbbi öncesinde, dördüncü nöroleptik tıbbi sonunda ve 4 haftalık nöroleptik ve bromokripitin kombinasyon tıbbisi sonunda; SANS ve SAPS uygulanarak belirtilerin siddet değerlendirmeleri yapıldı. İlk dört hafta kullanılan nöroleptik dozu hastaların klinik durumları ve nöroleptik yan etkilerine göre belirlenerek çalışma boyunca sabit tutuldu. Ortalama nöroleptik dozu 12.5±7.4 mg/gün haloperidol eşi değerleri idi. İlk 4 haftada nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini önlemek için gerektiğinde tedaviyle biperiden ilave edildi. 4. haftanın sonundan itibaren nöroleptik tedaviye 7,5 mg/
gümüz bromokriptin eklendi. Klinik durum ve yan etkiler gözlenerek bromokriptin dozu 20 mg/gün kadar artırıldı. Bu dönemde de gerekli durumda, biperiden tedaviye eklendi.

Çalışma başlangıcı nöroleptik uygulamaları sonrası (4. hafta) ile nöroleptik ve bromokriptin kombinasyon sonrası (8. hafta) ölçek puanları karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi sürecinin genel değerlendirilmesi için 0 ve 8. hafta sonuçları birbirinele karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için student-t testi (ortalamalar aras farklılık testi) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 19'u erkek, 8'i kadın idi. Hastaların yaşları 26-60 arasında idi. Yaş ortalamaları ise erkekler için 35.68±7.76 (25-57), kadınlar için 45.87±11.15 (31-60) idi. Toplam hastalık süresi ortalamaları 41 yıl ve 5-32 yıl arasında değişiyordu.

Negatif belirli olgelerine göre tek başına nöroleptik tedavi sonucu negatif belirtilerle anlamli bir değişiklik bulunmadı. Tek başına nöroleptik tedaviden, nöroleptik+bromokriptin tedavisine geçildikten sonra belirtilerde istatistiksel olarak düzeyme çok anlamlı idi (p<0.05), Tedaviye başlamanın önceki negatif belirtiler ile çalışma sonuçundaki negatif belirtiler karşılaştırıldığında düzeyme yine istatistiki olarak çok anlamlı idi (p<0.001).

Pozitif belirli olgulere göre; tek başına nöroleptik tedavisi ile nöroleptik+bromokriptin tedavisini sonuç ve tedaviye başlamadan önceki ve çalışma sonunda pozitif belirtiler karşılaştırıldığında pozitif belirtilerdeki değişiklik istatistiksel olarak anlamına gelidi. Hastaların yalnız birinde bromokriptin kullanına bağlı tıbbi genitali ve bu hasta bromokriptin kesilerek çalışma düşü birakıldı. Bromokriptin eklensesi hiçbir hastada ekstrapiramidal sistem veya başka sistemlere ait yan etkilerde artış yapmadı.

TARTIŞMA

Şizofrenide dopamin agonistlerinin tedavi edici etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarla dopamin otozeptörlerinin uyarılması ile dopaminjik aktivitenin azaltılması ve otozeptörlerin subsensitivitesi ile dopaminjik aktivitenin artması: hedeflenmiştir (10,20,26,27).


Serafatinides ve ark. yaptıkları çalışmada negatif belirtileri baskı 57 kronik şizofrenik hastada nöroleptik ve plasebo tedavisi uygulaması sonucunda BPRS ölçüğünde negatif belirli skololarında bireysel olarak önemli farklılıklar teşvik edenemişlerdir (29). Dopaminjik aktivitenin azaltılması ve psikotik belirtilerin düzeltmesinin diğer bir yolu ise, otozeptörlerin düştük doz dopamin agonistleri ile seçici olarak stimüle edilmesidir (30). Yapılan çalışmalarla eden edilen sonuçlar, bromokriptinin dozu bağlı olarak dopamin otozeptörlerini uyarırma yoluya şizofrenik hastaların bir kısmının akut psikotik belirtilerinde de düzeyle yapabileceğini göstermektedir (17,14,25).

Bromokriptin ve diğer dopamin agonistleri, esas kalemlar olarak nöroleptik tedaviye dirençli ve negatif belirtileri baskı olan dolot dopamin yetersizliği olduğu kabul edilen vakalar için uygulanmıştır. Bu çalışmalar dopamin agonistlerinin doza bağlı olarakmezokortikal dopamin nöronlarının dopamin sentezini inhibe ederek dopamin salınımında azalma yapışını ve buna bağlı nöron içi endojen dopamin seviyesinde artış ortaya çıkardığı esas olarak yapılmıştır. Bu arada maça dopamin otozeptör duyarlılığının azaltılması ve sonuçta dopamin düzeyinde artışa belirtileri düzeymektedir (13). Minzi ve ark. yaptıkları çalışmada nöroleptik alımları olan ve negatif belirtileri baskı şizofrenik hastaları ortalamada 10-20 mg/gün bromokriptin uygulamasıyla hastaların bir kısmında özellikle negatif belirtilerde
düzelmeler olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada özellikle tedaviye çok iyi cevap veren 6 hasta incelenmiş ve sonuçta bromokrİptİn eklenmesiyle tedavi yanna sürdürüğu halde psikoz alevlennesinde minimal bir sıkılm oluşmuş ve istenilen bir seyr birdirilmiştir. Bu 6 vaka özellikle negatif belirtili şizo frenidde tedavi yününden bromokrİptİn potansiyel etkİnilİğini ve kullanımabilîrlîİğini göstermektedir (26).

Olomori ve ark. negatif belirtili ve kronik seyhirli 15 şizo frenik hastaya dopamin D2 agonisti olan talipoxale dihydrochloride (B-HT920) uygulanmasyla negatif belirtilerde düzeyme olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, 3 hasta pozitif belirtilerde alevlenme, 4 hasta ise hafif derecede yan etkiler gözlenmiştir.


Nöroleptik ve bromokrİptİn kombinasyonu sonrası SAPS skorlarında artış görülmesi, bromokrİptİn dopamin agonisti özelliği ile direkt farmakolojik etkisi, oto reseptör stratejisinde bahtedilen bireylerin duyarlılık ya da metabolik veya klinik özelliklerine bağlı farklı cevap durumunu ile ilgili olabilir (23). Ancak nöroleptik başlangıç ile nöroleptik ve bromokrİptİn kombinasyonu sonrası SAPS skorlarının birbiriyle yakın olması, yanı pozitif belirtilerde anlamli bir artış olmasması, bromokrİptİn uzun süreli kullanılsa da psikotik belirtilerde alevlenme yapmadiği yönünde çalışma sonucu anlamlı olarak uymulur.

Esas önemli nokta ise, nöroleptik ve bromokrİptİn kombinasyonunun SANS gibi negatif belirtileri yön- stan skorlarda, yalnız nöroleptik kullanılan dönemde oranda çok anlamlı, tedavi başlangıcına göre çok an- lamlı azalma yapması ve negatif belirtiler üzerine terapotik fayda sağlamasır.

Bu sonuç negatif belirtili olgularda nöroleptik tedaviyeye ek olarak dopamin agonisti olan bro- mokrİptİn kullanımının alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği göstermesi açısından önemlidir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda vaka üzerinde ve daha uzun süre izlenerek yapılacak kont- rollü çalışmalar gerekmesi vardır.

KAYNAKLAR
1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
8. Cutler JR, Jeste DV: Low dose brosmocriptine: A study of acute effects in chronic medicated schizophrenics. Prog Neu-

9. Davis KD, Kahn SR, et al: Dopamine in schizophrenia: A re-


10. Dworkin RH, Lenznerweger MP: Symptoms and the geneti-

11. Ereş Ş, Arkonacı O, Ataköç C: Negatif semp telemetrya de-


12. Ereş Ş, Arkonacı O, Ataköç C: Pozitif semp telemetrya de-


13. Fenton SW, McGlashan HT: Natural history of schizophrenia sub-
types. II. Positive and negative symptoms and long-term course.
Arch Gen Psychiatry 45:976-86, 1991.

14. Galloway MP, Wolf ME, Roth RH: Regulation of dopamine


15. Guttuz WF, KolelM: Bromocriptine in the treatment of re-


17. Jeske Dv, Wyatts R: Changing epidemiology or tardive dis-

18. Johnstone EC: The assessment of negative and positive fea-


21. Kug D: Dopamine agonists for negative symptoms in schi-


22. Kollivakis T, Axian H, Kinnison E: A double blind com-

parison of chronic schizophrenia patients. Curr Ther Res 16:988-

1004, 1974.


24. Melzer HY: Dopamine and negative symptoms in schi-


27. Mirezi SL, Bermanzohn PC, Simic SG: Bromocriptine for ne-


28. Ohmori T, Koyama T, et al: B-TH 920, a dopamine D2 ago-

nist in the treatment of negative symptoms of chronic schi-


29. Roth RH: CNS dopamine autoreceptor: distribution pharmaco-


33. Thompson AP, Melzer HY: Positive, negative and dis-


34. Triplande MR: Positive and negative symptoms in psychi-

