

Akut Ajitasyon Sağaltımında Benzodiazepinlerin, Tipik ve Atipik Antipsikotiklerin Yeri: Bulguların Gözden Geçirilmesi

Dr. Ayşegül YILDIZ¹

ÖZET

Akut ajitasyon hemen tüm psikiyatrik hastalıklarda görülebilmemesine karşın, hem dünyada hem de ülkemizde şaşırtıcı derecede az oranda klinik ilgi odağı olmuştur. Bunun sonucu olarak da, bu klinik durumun sağaltımına ilişkin, standart bir yaklaşım henüz geliştirilememiştir. Bu çalışmada, bu konuda yapılan çalışmaları iki ayrı sistematik gözden geçirme ile bir araya toplayıp, bulguları standardize ederek özetledik. Birinci gruptaki çalışmaları kapsayan sistematik gözden geçirmede, akut ajitasyon tedavisinde, klasik antipsikotikleri, benzodiazepinlerle ve/veya bu ilaçların kombine kullanımı ile karşılaştıran çalışmaları belirledik. Bu gözden geçirmede, dahil etme kriterlerimizi karşılayan toplam 11 çalışma saptadık. Bu gözden geçirmenin bulguları, haloperidol gibi klasik bir antipsikotik ile, lorazepam gibi bir benzodiazepinin kombine kullanımı ile elde edilen antiajitasyon etkinin, bu ilaçların tek tek kullanımı ile elde edilen etkiden üstün olduğunu gösterdi. Ayrıca bu yaklaşım, yan etki açısından da daha üstündü. İkinci gruptaki çalışmaları kapsayan sistematik gözden geçirmede ise, yine akut ajitasyon tedavisinde atipik antipsikotikleri, klasik antipsikotikler ile, ve/veya benzodiazepinlerle, ve/veya placebo ile karşılaştıran çalışmaları belirledik. Bu gözden geçirmede 5 çalışma saptadık. Bulgular, atipik antipsikotiklerin, en az klasik antipsikotikler kadar etkin olduğunu gösteriyordu. Son olarak, atipik antipsikotikler arasında, risperidon, olanzapin ve ziprasidon akut antiajitasyon tedavide kullanılmak üzere en uygun adaylar olarak tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Ajitasyon, farmakolojik tedavi, antipsikotikler

SUMMARY: Benzodiazepines, typical and atypical antipsychotics in the management of acute agitation: a review

Given the diversity of clinical entities from which agitation may arise, it is not surprising that it is among the most commonly encountered clinical problems in psychiatric facilities and hospital emergency services. However, quite surprisingly this area has received very little attention and has not been studied in clinical trials until recently. Thus, tremendous variability exists in approaches to agitation. In this work, we review what is known about the pharmacologic management of agitation; first, by examining published studies comparing conventional antipsychotics, benzodiazepines, and/or a combination of both to achieve calm in acutely agitated psychiatric patients; and second, by reviewing available data on the use of atypical antipsychotic medications for the acute treatment of agitation associated with psychiatric illness.

In our first review, we identified 11 trials meeting our inclusion criteria, 8 with a blind design. These studies taken together suggest that combination treatment may be superior to either agent alone, with higher improvement rates and lower incidence of extrapyramidal side effects. In our review of atypical antipsychotic agents as acute antiagitation compounds, we identified 5 studies, 3 with a blind design. This review found atypical antipsychotics to be as effective as the classical ones and more advantageous. Based on the data available to date, among the present novel antipsychotic agents, ziprasidone, risperidone, and olanzapine seem to be the best acute antiagitation compounds.

Key Words: Agitation, pharmacologic therapy, antipsychotics

Teşekkür: Yazının Türkçe yazım dili ve kurallarına uygun olarak hazırlanmasında emeği geçen ve malesef şu an aramızdan ayrılmış olan sevgili Hüseyin Ablamız, Prof. Dr. Hüseyin Ş. Fidaner'e teşekkür ediyor ve bu yazıyı onun anısına ithaf etmek istiyorum.

¹Yard. Doç., Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir.

GİRİŞ

Ajitasyonun tanımı, yaygınlığı ve psikiyatrideki önemi

Ajitasyon kişinin, yakınlarının ve/veya tedavi ekibinin güvenliğini tehlikeye sokan, tıbbi bakımı engelleyen, kişinin işlevselliğini bozan, sesli, sözlü ve/veya motor davranışlar kümesidir (Verma ve ark. 1998). Ajitasyon, saldırganlık, şiddet, kırıp dökme gibi kişinin normal davranış repertuarında olmayan, yeni ortaya çıkan bazı davranışlardan oluşabileceği gibi; tekrarlayıcı sorular veya adımlama gibi normal bir davranışın anormal bir biçimde tekrarlanması şeklinde de görülebilir (Verma ve ark. 1998).

Ajitasyon; şizofreni, sanrısız bozukluk, başka türlü adlandırılmayan (BTA) psikotik bozukluk, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, akut stress reaksiyonu, post-travmatik stres bozukluğu, antisosyal/sınır/paranoid kişilik bozukluğu, otizm, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, deliryum, demans, psikoaktif maddeye bağlı entoksikasyon/yoksunluk ve akatizi gibi çok çeşitli psikiyatrik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tesar 1993, Lindenmayer 2000). Bu kadar çeşitli psikiyatrik durumlarda ortaya çıkmasının doğal bir sonucu olarak psikiyatri servislerinde ve acil servislerde oldukça sık olarak görülür. Buna karşın hem dünyada hem de ülkemizde şaşırtıcı derecede az oranda klinik ilgi odağı olmuştur. Dolayısıyla, ajite hastaya yaklaşım hem coğrafik bölgeler arasında hem de aynı bölgede hizmet veren farklı sağlık kuruluşları arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir (Currier 2000). Bazen, ajite hastalar tecrit edilerek yüksek dozlarda haloperidol ve benzeri ilaçlarla sedatize edilebilmektedirler. Böyle bir yaklaşımın bilimsel bir dayanağı olmamakla beraber, yakın zamanlara kadar ajite hastaların akut sağaltımı için izlenebilecek bir algoritmanın oluşturulmamış olması da, klinisyenlerin sağaltım stratejilerini deneyimlerden yola çıkarak kişisel düzeyde oluşturmaları için haklı bir mazeret sayılabilir. Biz bu çalışmada, akut ajitasyonun farmakolojik sağaltımında literatüre girmiş verileri sistematik bir biçimde gözden geçirmeyi hedefledik.

Psikiyatride akut ajitasyon sağaltımının gelişim süreci

Aslında, ajite psikiyatrik hastalarda davranış kontrolü sağlamak için geçmiş zamanlarda uygulanan tedavi yaklaşımlarına bakacak olursak, son yüzyıl boyunca ajitasyonun tedavisinde bir evrim yaşadığımızı görebiliriz. Psikofarmakoloji çağı öncesinde ajite hastaların, ıslak tamponlar ile, elektroşok ile, sandalye veya yatağa bağlayarak ve hatta insülin şokları ile tedavi edilmeye çalışıldığı bildirilmektedir (Salzman ve ark. 1986, Levy 1996).

1930'lu yıllarda barbituratların ve bromidlerin keşfi ile ajite hastalar ilk psikofarmakolojik tedaviye kavuşmuşlardır. Bu ilaçların kullanılmaya başlanmasından yaklaşık 20 yıl sonra, bu ilaçlarla ilişkili tolerans/bağımlılık/yoksunluk gelişimi, karaciğer enzimleri indüksiyonu, ciddi ilaç etkileşimleri ve solunum baskılanması gibi zorluklar, yeni ilaç arayışlarına yol açmış ve klorpromazin gibi düşük potensli ilk nöroleptiklerin keşfi ile de, bu ilaçlar ajite hastaların tedavisindeki yerlerini büyük ölçüde düşük potensli nöroleptiklere bırakmışlardır (Salzman ve ark. 1986, Levy 1996). Ancak bu yeni tedavinin ömrü de, ortostatik hipotansiyon, konfüzyon, antikolinergik toksite, ve aşırı sedasyon yapıcı etkilerinden dolayı pek uzun olmamıştır. Kısa bir zaman içinde yüksek potensli nöroleptikler keşfedilmiş ve ajite hastalarda görülen saldırgan, yıkıcı, psikotik davranışları kontrol edebildikleri görülmüştür. Bir süre, bu ilaçlar yüksek dozlarda kullanıldıklarında daha etkili olacakları düşünülmüş ve buna hızlı nöroleptizasyon denilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu yaklaşımın yanlış ve riskli olduğunu göstermiştir (Neborsky ve ark. 1981). Aslında nöroleptik ajanlar en düşük etkin dozlarda uygulandıklarında bile, akut distonik reaksiyonlar ve akatizi gibi bazı potansiyel riskler taşırlar; ki bu istenmeyen etkiler, bu ilaçların tek bir sefer enjekte edilmesiyle bile ortaya çıkabilirler (Foster ve ark. 1997). Akatizi ise ajitasyon benzeri bir görünümle klinisyeni yanıltarak tekrarlayıcı dozlara ve kısır bir döngüye yol açabilir. Potent nöroleptikler ile ilişkili diğer ciddi istenmeyen etkiler ise hipotansiyon, konvülsiyon eşliğinde düşme, kardiyak aritmi ve nöroleptik malign sendrom olup; literatürde bu ilaçların tek bir dozundan sonra bile görülebildiklerine ilişkin küçümsenmeyecek miktarda rapor bulunmaktadır

TABLO 1. *Akut Ajitasyon Tedavisinde Klasik Bir Antipsikotik İle Bir Benzodiazepin Kombinasyonunu, Bu İlaçların Tek Başlarına Kullanılması İle Karşılaştıran Çalışmaların Demografik ve Tanısal Özellikleri.

Çalışma (Yıl)	Bazal ajitasyon skoru (ortalama) Standard Sapma			Değerlendirme ölçeği	Örneklem büyüklüğü Erkek/Kadın			Yaş Ortalama ^a -Ortanca ^b Standard Sapma ^c /Aralık ^d			Tanı (sıklık sırasına göre)
	Komb.	Kl.Aps.	Benz.		Komb.	Kl. Aps.	Benz.	Komb.	Kl.Aps.	Benz.	
Battaglia ve ark. (1997)	49** –	46.7** –	50.6** –	BPRS (seçilmiş 11 madde)	25/7	25/10	23/8	34.4 ^a 18-54 ^d	34.3 ^a 18-56 ^d	33.9 ^a 19-57 ^d	Şizofreni, BTA Psikoz, Psikoaktif madde kullanımı, Mani, Şizofreniform Bozukluk
Garza Trevino ve ark. (1989)	Bazal	Ortanca 60	Skoru	VAS	15/9 5/4	9/12	17/6	–**	–**	–**	Mani, Şizofreni, Atipik Psikoz, Diğer
Bieniek ve ark. (1998)	5.2*** –		5.5***	OAS			8/3	41 ^b 18-50 ^d		35 ^b 18-50 ^d	Mani, BTA Psikoz, Şiz.paranoid, Maddeye bağlı, Kısa Reaktif Psikoz, Şiz-farklılaşmamış
Barbea ve ark. (1992)	18.5 6.8	18.1 3.5	–	BPRS (Psikotik alt ölçek)	8/6	3/11		33.4 ^a 5.8 ^c 18-60 ^d	32.5 ^a 6.2 ^c 18-60 ^d		Psikotik relaps gösteren şizofrenik hastalar
Dorevitch ve ark. (1999)		49.0 6.6	45.4 6.7	BPRS		5/8	8/7		36.8 ^a 15.1 ^c	34.9 ^a 8.1 ^c	Şizofreni, Şizoaffektif Bozukluk, Bipolar Bozukluk
Chouinard ve ark. (1993)		16.6 5.2	16.8 3.0	IMPS manik septom alt ölçeği		4/4	6/2		34.6 ^a 10.3 ^c 18-60	35.3 ^a 9.7 ^c 18-60	Bipolar Bozukluk, Şizofreni, Şizoaffektif Bozukluk, Kısa Reaktif Psikoz
Salzman ve ark. (1991)		7.1 –	9.0 –	OAS	–	–			37.9 ^a –	30.5 ^a –	Şizofreni, Diğer (Psikotik Depresyon, Kişilik Bozukluğu), Bipolar Bozukluk, Organik Mental Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluk
Richards ve ark. (1998)		5.6 0.6	5.3 0.7	Sedasyon ölçeği skoru (6 puan)	62/40	63/37			33.2 ^a 10.2 ^c >18 ^d	34.6 ^a 10.8 ^c >18 ^d	Metamfetamin entoksikasyonu, kokain entoksik., Psikiyatrik hastalık, Etanol entoksik.
Foster ve ark. (1997)		61.5 10.7	60.4 11.6	BPRS		14/6	12/5		42.4 ^a 12.0 ^c 18-61	41.4 ^a 10.6 ^c 18-61	Şizofreni, Bipolar Bozukluk, BTA Psikoz, Şizoaffektif Bozukluk
Wyant ve ark. (1990)		–	–	Bazal değerlendirme yapılmamış		5/0	5/0		43.4 ^a 11.0 ^c 28-59	35.6 ^a 5.2 ^c 28-59	Kronik Farklılaşmamış Şizofreni, Kronik Paranoid Şizofreni
Richards ve ark. (1997)		5.5 0.6	5.1 0.7	Sedasyon ölçeği skoru (6 puan)	46/26	52/22			34.6 ^a 10.5 ^c	32.3 ^a 10.2 ^c	Metamfetamin Entoksikasyonu

Benz: Benzodiazepin, im: intramüsküler, po: ağızdan (peroral), iv: intravenöz.

BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale), [Psikotizm alt ölçeği: şüphecilik, kavram kargaşası (conceptual disorganization), halüsinasyon, koopere olmama, olağan dışı düşünce içeriği, ve uyarılmışlık (excitement)].

IMPS: Yatan hasta çok boyutlu psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale), [Manik semptom alt ölçeği: motor overaktivite, eleve duygudurum, basınçlı konuşma, logore ve içgörü eksikliği], Şiz.: Şizofreni.

Kl.Aps.: Klasik antipsikotik,

Komb: Kombinasyon tedavisi,

OAS: Overt (aşıkarak açık) agresyon ölçeği.

VAS: Ajitasyon için vizüel analog ölçeği (100 mm).

*Tablolar Yıldız ve arkadaşlarının izniyle Emerg Med J'dan Türkçe'ye uyarlanmıştır.

** Yazarlar üç tedavi grubundaki yaş dağılımlarının birbirlerine ve pilot çalışmalarındaki yaş dağılımlarına benzer olduğunu belirtmişlerdir (yaş aralığı 17-52; ortanca yaş 31).

***Sayısal veri grafik sunumdan elde edildi.

(Levy 1996, Modestin ve ark. 1981, Konikoff ve ark. 1984). Bu durum, ajite hastanın tedavisinde, benzodiazepinleri önce monoterapi olarak, sonra da yüksek potensli nöroleptikler ile kombine olarak gündeme getirmiştir. Benzodiazepinler

ajite hastaların tedavisinde bazı avantajlar sağlamakla birlikte, onların da solunum depresyonu, bulantı, ataksi, disinhibisyon, tolerans, kognitif bozulma, aşırı sedasyon, ve konfüzyon gibi kendilerine özgü bazı istenmeyen etkileri söz konu-

TABLO 2*, Akut Ajitasyon Tedavisinde Klasik Antipsikotik, Benzodiazepin ve İksinin Kombinasyonunu Karşılaştıran Çalışmalar.

Çalışma (Yıl) Desen	Çalışma ilaçları& dozları (mg/enjeksiyon veya doz) & verilme biçimi	İyileşme yüzdesi			Örnekleme büyüklüğü (n, analize dahil edilen)			İyileşmenin tanımlanması	Bu tanının zamanlaması	EPS yan etkilerinin görülme sıklığı			Sonuç	Çalışma ortamı & süresi
		Komb.	Kl.Aps.	Benz.	Komb.	Kl.Aps.	Benz.			Komb.	Kl.Aps.	Benz.		
Battaglia ve ark. (1997) /D.B.R.	Lorazepam 2mg im/ Haloperidol 5mg im/ Kombinasyon im	91%	71%	74%	32	35	31	Çalışma ilacının 3 kez veya daha az tekrarının gerekmesi	3 saat	6%	20%	3%	Kombinasyon anlamlı ölçüde daha etkili	Acil/ 24 saat
Garza Trevino ve ark. (1989) Random.	Lorazepam 4 mg im/ Haloperidol 5 mg im/ Kombinasyon im	100%	71%	83%	24	21	23	VAS≤20mm	60 dakika	-	-	-	Kombinasyon anlamlı ölçüde daha etkili	-/ 210 dakika
Bieniek ve ark. (1998) /D.B.R.	Lorazepam 2 mg im/ Haloperidol 5 mg im + lorazepam 2 mg im	100%		55%	9		11	OAS'de 4 puan ve üstünde azalma	60 dakika	0%		0%	Kombinasyon anlamlı ölçüde daha etkili	Acil/ 3 saat
Barbea ve ark. (1992) /D.B.R.	Alprozolam 1mg po + Haloperidol 5 mg po/ Haloperidol 5 mg po	93%	64%		14	14		BPRS psikotizm alt ölçeği <12, veya uyumuş	4 saat	36%	64%		Kombinasyon anlamlı ölçüde daha etkili	Acil/ 72 saat
Dorevitch ve ark. (1999) /D.B.R.	Flunitrazepam 1 mg im /Haloperidol 5 mg im		92%	80%		13	15	OAS'de en az %50 iyileşme	90 dakika		0%	0%	Etkinlikte anlamlı bir farklılık yok	Yatan hasta/ 2 saat
Chouinard ve ark. (1993) /D.B.R.	Klonazepam 1-2 mg im/ /Haloperidol 5-10 mg im		75%	63%		8	8	IMPS manik semptom alt ölçeğinden en az %50 iyileşme	2 saat		13%	0%	Etkinlikte anlamlı bir farklılık yok (Kl. Aps ile daha hızlı etki)	Yatan hasta &Acil/2 saat
Salzman ve ark. (1991) /D.B.	Lorazepam 2 mg im /Haloperidol 5 mg im		27%	59%		26	22	OASde ortalama iyileşmeden daha fazla iyileşme sağlayan hastaların yüzdesi	2 saat		50%	5%	Benz. anlamlı ölçüde daha etkili	Yatan hasta/ 24 saat
Richards ve ark. (1998) /Random.	Lorazepam 2-4 mg iv/ Droperidol 2.5-5 mg iv		92%	60%		102	100	Sedasyon ölçeği skoru<4	30 dakika		1%	0%	Droperidol (Kl. Aps) anlamlı ölçüde daha etkili	Acil/ 1 saat
Foster ve ark. (1997) /D.B.R.	Lorazepam 2 mg im/po /Haloperidol 5 mg im/po		35%	36%		20	17	Bazal skora oranla BPRSteki iyileşme yüzdesi	4 saat		0%	0%	Etkinlikte anlamlı bir farklılık yok (vazalarlar Benz. po tavsiye etmişler)	Acil/ 4 saat
Wyant ve ark. (1990) /S.B.R.	Midazolam 5 mg im/ Haloperidol 10 mg im/ Sodyum amital 250mg im		34%**	75%**		5	5	Motor ajitasyon skorunda maksimuma oranla CGRS'e göre iyileşme	2 saat		-	-	Benz. motor ajitasyon üzerinde Kl.Aps.'ten daha etkili	Yatan hasta/ 2 saat
Richards ve ark. (1997) /Random.	Lorazepam 2-4 mg iv/ Droperidol 2.5-5 mg iv		71%	55%		72	74	Bazal skora oranla sedasyon ölçeği skorundaki iyileşme yüzdesi	60 dakika		1%	0%	Droperidol (Kl.Aps.) ile daha hızlı etki&derm sedasyon	Acil/ 60 dakika

Acil: Acil servis.

Benz: Benzodiazepin. im: intramüsküler,

BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale), [Psikotizm alt ölçeği: şüphecilik, kavram kargaşası (conceptual disorganization), halüsinasyon, koopere olmama, olağan dışı düşünce içeriği, ve uyarılmışlık (excitement)],

CGRS: Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (Clinical Global Rating Scale) [Motor ajitasyon, hostilité, fikir uçuşması, ve işitsel halüsinasyonları 0-4 arası bir skorla değerlendirir], D.B.: Çift-kör (Double blind), D.B.R.: Çift-kör randomize (Double-blind randomized),

IMPS: Yatan hasta çok boyutlu psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale), [Manik semptom alt ölçeği: motor overaktivite, eleve duygudurum, buseşli konuşma, logore ve iç götü eksikliği],

Kl.Aps.: Klasik antipsikotik, Komb: Kombinasyon tedavisi, po: ağızdan (peroral), iv: intravenöz, OAS: Overt (aşkar-açık) agresyon ölçeği, S.B.R.: Tek-kör randomize (Single-blind randomized), VAS: Ajitasyon için vizüel analog ölçeği (100 mm),

*Tablolar Yıldız ve arkadışlarının izniyle Emerg. Med J'dan Türkçe'ye uyarlanmıştır.

**Sıyusal veri grafik sunumdan elde edildi.

TABLO 3*. Akut Ajitasyon Tedavisinde Atipik Antipsikotikleri, Klasik Antipsikotikler ile ve/veya Benzodiazepinlerle ve/veya Plasebo İle Karşılaştıran Çalışmaların Demografik ve Tanısal Özellikleri.

Çalışma (Yıl)	Ortalama bazal ajitasyon skoru Standard Sapma				Değerlendirme ölçeği	Örneklem büyüklüğü Erkek/Kadın				Yaş Ortalama ^a -Ortanca ^b Standard Sapma ^c /Aralık ^d				Tanı (sıklık sırasına göre)
	Atip. Apsik.	Klas. Apsik.	Plasebo	Benz.		Atip. Apsik.	Klas. Apsik.	Plasebo	Benz.	Atip. Apsik.	Klas. Apsik.	Plasebo	Benz.	
Currier ve Simpson (2001)	26.7 5.2	28.5 5.7			PANSS ¹ (gözlemlenen 5 madde)	23/7	16/14			37.6 ^a 11.3 ^c 18-65d	37.3 ^a 10.7 ^c 18-65d			BTA Psikoz, Mani, Şizofreni
Brook ve ark. (2000)	45.9 10.5	47.5 9.3			BPRS (toplam skor)	83/7	40/2			34.5 ^a 20-66d	32.8 ^a 19-53d			Şizofreni, Şizoaffektif Boz., Kısa Reaktif Psikoz,
Jones ve ark. (2001)©	10.7 3.8	–	–		BPRS (pozitif alt ölçek)	205/106 (tüm örneklem için verilmiş)				38.2 ^a 11.6 ^c (tüm örneklem için verilmiş)				Şizofreniform Boz., Bipolar Boz., Delüzyonel Boz., BTA Psikoz
Wright ve ark. (2001)©	18.4 3.4	18.2 3.2	18.4 3.5		PANSS ² (eksitasyon bileşeni)	–	–	–		38.2 ^a 11.6 ^c (tüm örneklem için verilmiş)				Şizofreni, Şizofreniform Boz., Şizoaffektif Boz.
Meehan ve ark. (2001)	13.0 3.2		12.7 3.1	12.4 3.0	PANSS ² (eksitasyon bileşeni)	57/42		29/22	21/30	40.2 ^a 12.4 ^c	40.5 ^a 10.5 ^c	39.0 ^a 9.7 ^c		Şizofreni, Şizofreniform Boz., Şizoaffektif Boz. Bipolar-manik
Yıldız ve ark./Baskıda (2000)	69.75 18.75	63.60 15.18			BPRS	1/7	8/2			39.3 ^a 8.5 ^c	30.6 ^a 10.0 ^c			Bipolar-manik, Depresyon, BTA Psikoz, Şizofreni, Borderline Kişilik Boz.

Atip. Apsik: Atipik antipsikotik,
Benz.: Benzodiazepin.

BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale),

Klas. Apsik: Klasik antipsikotik,

PANSS¹: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Direk olarak gözlemlenebilen 5 madde: uyarılmışlık, hostilite, halüsine davranış, koopere olmama, ve dürtü denetim güçlüğü),

PANSS²: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Eksitasyon bileşeni: gerilim, koopere olmama, hostilite, dürtü denetim güçlüğü, ve uyarılmışlık), Boz.: Bozukluk.

*Tablolar Yıldız ve arkadaşlarının izniyle Emerg Med J'dan Türkçe'ye uyarlanmıştır.

©Aynı çalışma farklı biçimlerde rapor edilmiştir.

sudur (Salzman ve ark. 1986). Sonuç olarak, akut ajitasyon-klasik antipsikotik cephesinde geline son nokta, potent bir nöroleptiğin ve benzodiazepin türü bir ilacın tek başına mı yoksa birlikte kullanımda mı daha etkin ve avantajlı olacağı sorusudur. Bir yandan yapılan klinik araştırmalarda bu soruya yanıt aranırken, yakın zamanlarda atipik antipsikotikler piyasaya sürülmüşler; daha geniş etkinlik alanları ve daha güvenli yan etki profilleri ile pek çok psikiyatrik bozuklukta ilk grup ilaç olmaya hak kazanmışlardır (Feifel

2000). Birkaç çalışmada ise atipik antipsikotiklerin, antipsikotik etkilerinden bağımsız antihostilite etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (Feifel 2000). Bu bulgulardan esinlenilerek, atipik antipsikotikler son zamanlarda akut ajitasyon tedavisinde denenmeye başlanmıştır. Bu öncü çalışmalardan gelen ilk veriler oldukça cesaret verici olmakla birlikte, bulgular henüz acil servislerdeki klinik uygulamaya pek yansıtılamamıştır. Bu durum birkaç faktörle ilişkili olabilir. İlk olarak, daha önce de değindiğimiz gibi akut ajitasyon, he-

TABLO 4*. Akut Ajitasyon Tedavisinde Atipik Antipsikotikler, Klasik Antipsikotikler ile ve/veya Benzodiazepinlerle ve/veya Plasebo ile Karşılaştırılan Çalışmalar.

Çalışma (Yıl) Desen	Çalışma ilaçları& dozları (mg/enjeksiyon veya doz) & verilme biçimi	İyileşme yüzdesi				Örneklem büyüklüğü (n, analize dahil edilen)				İyileşmenin tanımlanması	Bu tanının zamanlaması	EPS yan etkilerinin görülme sıklığı	Sonuç	Çalışma ortamı & süresi
		Atip. Apsik.	Klas. Benz.	Atip. Apsik.	Klas. Benz.	Atip. Apsik.	Klas. Benz.	Atip. Apsik.	Klas. Benz.					
Currier ve Simpson (2001) /Kör değerlendirme	Risperiden 2mg po+ Lorazepam 2 mg po/ Haloperidol 5mg im+ Lorazepam 2mg im	62%	71%	30	30	Bazal skora oranla PANSS'taki ¹ iyileşme yüzdesi	60 dakika	0%	3%	İki tedavi grubu arasında anlamlı fark yok				Acil/ 24 saat
Brook ve ark. (2000) /Random.	Ziprasidon 10 mg im /Haloperidol 2.5-10 mg im	13%	7%	83	40	Bazal skora oranla BPRS'teki iyileşme yüzdesi	72 saat	0%	21.4%	Ziprasidon anlamlı ölçüde daha üstün				Yatan hasta /72 saat
Jones ve ark. (2000)© /D.B.R.	Olanzapin 10 mg im /Haloperidol 7.5 mg im/Plasebo im	27%	-	122	116 47	Bazal skora oranla BPRS pozitif belirti alt ölçeğindeki iyileşme yüzdesi	2 saat	-	-	Olanzapin& haloperidol plaseboda üstün ancak birbirlerinden farklı değiller				Yatan hasta /24 saat
Wright ve ark. (2001)© /D.B.R.	Olanzapin 10 mg im/ Haloperidol 7.5 mg im /Plasebo im	73%	69%	131	126 54	PANSS ² eksitasyon bileşeninde en az %40 iyileşme	2 saat	0.8%	5.6%	Olanzapinin etkinliği haloperidoldan daha az değil; ayrıca daha hızlı etki başlangıcı				Yatan hasta /24 saat
Meehan ve ark. (2001) /D.B.R.	Olanzapin 10 mg im/ Lorazepam 2 mg im/ Plasebo im	74%	38%	98	50 51	Bazal skora oranla PANSS ² eksitasyon bileşenindeki iyileşme yüzdesi	2 saat			EPS yan etkilerinde anlamlı fark saptanmadı				-/24 saat
Yıldız ve ark. /Baskıda/Observ. (2000)	Risperidon 1-2 mg po ± Lorazepam 1 mg po/ Haloperidol 2-5 mg im veya po± Lorazepam 1-2 mg im veya po	57%	41%	8	10	Bazal skora oranla BPRS'teki iyileşme yüzdesi	2 saat	0%	0%	Risperidonun etkinliği haloperidoldan daha az değil				Acil/ 2 saat

Apsik: Klasik antipsikotik,

BPRS: Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale).

Benz.: Benzodiazepin. im: intramusküler, po: ağzıdan (peroral), iv: intravenöz.

D.B.R.: Çift-kör randomize, Random.: Randomize, Observ.: Gözleme dayanan (Observational). Atip. Apsik: Atipik entipsikotik Klas.

EPS: Ekstrapiramidal Sistem, Acil: Acil servis.

PANSS¹: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Direk olarak gözlemlenebilen 5 madde: uyarılmışlık, hostilite, hallü sine davranış, ve dürtü denetim güçlüğü),

PANSS²: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Eksitasyon bileşeni: gerilim, koopere olmama, hostilite, dürtü denetim güçlüğü, uyarılmışlık),

*Tablolar Yıldız ve arkadaşlarının izniyle Emerg Med J'dan Türkçe'ye uyarlanmıştır.

©Aynı çalışma farklı biçimlerde rapor edilmiştir.

men her tür psikiyatrik bozukluğa bağlı ortaya çıkabilmesine rağmen büyük ölçüde ihmal edilmiş; gelip geçici bir durum olarak görülmüştür. Dolayısıyla hala, bu konuya ilişkin çalışmaların yapılması, duyurulması ve nihayet akut ajitasyon tedavisinde standart bir yaklaşım geliştirilmesi ile ilgili çabalar yeterince yoğun değildir. Oysa pek çok psikiyatrik hasta için, hastalıklarının dekompanse olduğu bu anlar yeni dönem tedavileri için bir başlangıç noktası oluşturmakta ve hastaların bu akut koşullarda aldıkları psikofarmakolojik ve psikolojik yardım, daha sonraki tedavileri için belirleyici olmaktadır. İkinci olarak, standardize sağaltım planının olmayışı klinisyenleri bu konuda salt deneyim ile hareket etmeye yöneltmiş; ki bu da, klinisyenlerin bir kısmında ajite hastanın enjeksiyon yapılmadan tedavi edilemeyeceği inancını doğurmuştur. Dünyada ve ülkemizde pek çok merkezde ajite hasta acil servis koşullarında değerlendirilerek, psikotik olsun olmasın, intramüsküler (i.m.) yolla nöroleptize edilebilmektedir. Tabii atipik antipsikotiklerin çoğunun i.m. formülasyonlarının olmaması, bu ilaçların akut tedavide antiajitasyon/antiagresyon etkileri olabileceği ihtimalini bazı klinisyenler için daha sınanmadan ortadan kaldırmıştır. Bilimsel bir dayanağı olmaksızın, klinik önyargılarla verilen tedavi kararları, ajitasyonları psikotik bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan hastaları, yalnızca hastalıklarının bu kritik evrelerinde daha fazla istenmeyen etki riskine maruz bırakmakla kalmamakta, daha üstün etki ve yan etki profilleri taşıyan atipik antipsikotik ajanlarla tedavilerinin başlatılmasını da geciktirmektedir (Lesem ve ark. 2001).

Yukarıda sözü edilen bu klinik boşluklardan doğan ihtiyacı karşılamak amacıyla hazırladığımız bu makalede; akut ajitasyon tedavisinde, klasik antipsikotiklerle, benzodiazepinleri ve/veya bunların kombinasyonlarını karşılaştıran çalışmaları incelemeyi; akut ajitasyonun tedavisinde atipik antipsikotikler ile yapılan çalışmalardaki mevcut verileri gözden geçirmeyi; son olarak, atipik antipsikotik ilaçların antiajitasyon/antiagresyon amaçlı kullanımının altında yatan rasyonele ilişkin bazı teorik bilgiler sunmayı hedefledik.

YÖNTEM

İlk olarak, literatürde yer alan (National Lib-

rary of Medicine Medline, Pub Med; 1960-2002) ve ajite psikiyatrik hastaların, klasik antipsikotik bir ilaç ve/veya benzodiazepin grubundan bir ilaç ve/veya bu iki gruptan ilaçların kombinasyonu ile akut dönem tedavilerini randomize bir biçimde karşılaştıran çalışmalar belirlendi. Anahtar kelimeler olarak “treatment of acute agitation-akut ajitasyon tedavisi”, “psychiatric emergency-psikiyatrik acil”, “chemical restraint-kimyasal sabitleme”, “benzodiazepines-benzodiazepinler”, ve “conventional antipsychotics-klasik antipsikotikler” kullanıldı. Bu sistematik gözden geçirmeye dahil etme kriterleri, tedavinin derhal uygulanmasını, ajitasyon skorlarının uygulanan tedaviyi takiben maksimum ilk 4 saat içinde yeniden belirlenmiş olmalarını gerektiriyordu. Dışlama kriterlerine göre ise, retrospektif çalışmalar ve iki ya da daha fazla nöroleptiğin veya iki ya da daha fazla benzodiazepinin, veya iki ya da daha fazla kombine tedavinin karşılaştırıldığı çalışmalar bu gözden geçirmeye dahil edilmediler.

İkinci sistematik gözden geçirmede ise, literatürde (National Library of Medicine Medline PubMed; 1960-2002), akut ajitasyon tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların aktif bir ilaç ya da plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar belirlendi. Anahtar kelimeler olarak “treatment of acute agitation”, “atypical antipsychotics” kullanıldı. Yine, retrospektif çalışmalar, iki ya da daha fazla atipik antipsikotik ilacın veya aynı ilacın farklı dozlarının karşılaştırıldığı çalışmalar, bu gözden geçirmenin kapsamına dahil edilmediler. Atipik antipsikotiklerle bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda olduklarından, bu gözden geçirmede değerlendirme süreleri 4 saat yerine, tedaviden sonraki ilk 72 saat olmak üzere daha geniş tutuldu.

Bulgular, hastaların aldıkları psikiyatrik tanımlar, ilaç dozları, etkinlikleri, uygulama yolları, örneklem büyüklükleri, çalışma süreleri/çalışma ortamı, cinsiyet, yaş, kullanılan ajitasyon değerlendirme ölçekleri ve tanımlanan iyileşmenin zamanlaması göz önüne alınmak suretiyle, biraraya toplanarak özetlendi. İlgili çalışmaların, desenlerindeki, hasta seçimlerindeki, kullanılan değerlendirme ölçeklerindeki iyileşmenin tanımlanmasındaki ve tedavi sürelerindeki değişkenlik nedeniyle bulguların meta-analizi yapılamadı. Ancak, karşılaştırmada kolaylık sağlamak amacıyla, her çalışma için, çalışma kollarındaki iyileşme yüz-

deleri saptandı; ayrıca, bu iyileşme yüzdelерinin nasıl belirlendiğı, ve tanımlanan bu iyileşmenin zamanlaması da dökümente edildi.

SONUÇLAR

I. Grup Çalışmalar: Klasik antipsikotik mi, benzodiazepin mi, yoksa ikisinin kombinasyonu mu daha etkili?

İlk sistematik gözden geçirmemizde dahil etme kriterlerimizi karşılayan toplam 11 çalışma saptandı. Bunlardan 8 tanesi kör desen ile yapılmış olup, bu çalışmalardaki toplam hasta sayısı 701 idi (Tablo 1, 2). Çalışma kollarından birinde kombinasyon tedavisi olan çalışma sayısı 4 olup; bu 4 çalışmanın dördü de kombinasyon tedavisini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde daha etkin bulmuştu. Bu çalışmaların ikisi lorazepam ve haloperidolün tek başına kullanımlarını, lorazepam ve haloperidolün birlikte kullanımlarıyla karşılaştıran 3 kollu çalışmalardı; ve her ikisi de kombinasyon tedavisinin etkinliğini tek tek her iki ilaca üstün bulmuşlardı. Bu dört çalışmadan üç tanesi yan etkileri değerlendirmiş ve üçü de kombinasyon tedavisi ile ekstrapiramidal sistem (EPS) bulgularının, klasik antipsikotik alan gruba kıyasla daha az sıklıkta görüldüklerini bildirmişlerdi (Tablo 2).

Akut ajitasyon tedavisinde, bir benzodiazepin ile, klasik bir antipsikotik ilacı karşılaştıran 7 çalışmanın 4'ünde ise, iyileşme yüzdeleri klasik antipsikotik alan grupta, benzodiazepin alan gruptan daha yüksekti (Tablo 2). Ancak bunların ikisi bu ilaçların antiajitasyon etkinliklerinin birbirlerinden anlamlı ölçüde farklı olmadıklarını bildirmişlerdi; diğer ikisinde ise kullanılan klasik antipsikotik ajan droperidoldü ve karşılaştırılan benzodiazepin ilaçtan anlamlı derecede üstün olduğu bulunmuştu (Tablo 2). Üç çalışmada, benzodiazepin grubundaki iyileşme oranları, klasik antipsikotik grubundan daha yüksekti. Bu çalışmaların ikisinde benzodiazepinin antiajitasyon etkisi, karşılaştırılan klasik antipsikotik ilaçtan anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştu (Tablo 2). Diğer çalışmada ise, iyileşme oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte yazarlar, akut ajitasyonda, ağızdan benzodiazepin uygulanmasını ilk seçenek olarak tartışmışlardı. 7 çalışmadan 6'sı yan etkileri karşılaştırmış, ve EPS yan etkilerinin benzodiazepin alan grupta,

klasik antipsikotik alan gruptan daha az görüldüğünü bildirmişlerdi (Tablo 2).

2. Grup Çalışmalar: Atipik antipsikotikler akut ajitasyon sağaltımında etkin mi?

Akut ajitasyon tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların kullanımına ilişkin yaptığımız literatür taramasında 5 çalışma içeren 6 yayın saptadık. Bu çalışmalarda atipik antipsikotik ilaçlar ya klasik bir antipsikotik ilaç ile, ya bir benzodiazepin ile, ya da plasebo ile karşılaştırılmışlardı. Bu çalışmalardaki toplam hasta sayısı 711 olup, üçünde kör çalışma deseni uygulanmıştı (Tablo 3). Bu 5 çalışmanın ikisi olanzapin ile (bunlardan bir tanesi iki ayrı raporda bildirilmiştir), ikisi risperidon ile, biri de ziprasidon ile yapılmıştır (Tablo 3).

6 raporun 4'ünde atipik antipsikotik ilaçla elde edilen iyileşme oranları karşılaştırılan ilaçtan yüksek bulunmuştu (Tablo 4); bunların üçünde bu üstünlük istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı (Brook ve ark. 2000, Wright ve ark. 2001, Meehan ve ark. 2001). Diğer iki raporda ise, atipik antipsikotik ilacın plasebodan anlamlı derecede üstün olduğu ve/veya karşılaştırılan aktif ilaç kadar etkinlik sağladığı bildirilmişti (Tablo 4). 5 çalışmanın 5'inde de yan etkiler incelenmiş ve EPS yan etkilerinin atipik antipsikotik ilaç uygulanan grupta klasik antipsikotik alan gruptan daha az görüldüğü bildirilmiştir (Tablo 4). Bu 5 çalışmanın 2'sinde ilaç ağız yoluyla uygulanmıştır (Tablo 4). Bunlardan ilkinde, Currier ve Simpson (2001), acil servise başvuran ajite hastaların çoğunun, aslında kendilerine seçme şansı tanındığında, ağızdan ilaç almayı kabul edeceklerini göstermişlerdir. Üstelik bu hastalara ağızdan uygulanan lorazepam, atipik antipsikotik (risperidon) kombinasyonu ile elde edilen iyileşme, klasik yaklaşım olan haloperidol, lorazepam kombinasyonunun i.m. yolla uygulanması ile elde edilen iyileşme ile karşılaştırılabilir oranda yakın bulunmuştur (Currier ve Simpson 2001). Bizim Harvard Üniversitesi, Massachusetts General Hastanesi acil servisinde, ajite hastalarda yaptığımız, Currier ve Simpson'ın çalışmasına çok benzeyen bir başka çalışmadaki bulgularımız da bu bulgularla tamamen örtüşmektedir (Yıldız ve ark. 2000).

TARTIŞMA

İlk gruptaki çalışmaların sonuçlarından, klasik bir antipsikotik (genellikle haloperidol) ile lorazepam gibi bir benzodiazepinin kombine kullanımının, her iki ilacın tek olarak kullanılmasından daha etkili olabileceği izlenimi elde edilmektedir. Çalışmaların heterojenitesi, bulguların meta-analizini mümkün kılmamış, farklı bulguların genel sonuca katkısı yazarlar tarafından yorumlanmıştır. Çalışmalardaki yöntem, hasta popülasyonu, değerlendirme ölçekleri ve izlem süreleri gibi farklılıklar homojen bir örneklem havuzu oluşturmayı ve konuya ilişkin kesin bir çıkarımda bulunmayı engellemektedir. Dolayısıyla bu sistematik gözden geçirme, ilgili araştırma sorularına ilişkin literatürde mevcut bilgilerin birarada sergilenmesine yönelik olarak hazırlanmıştır. Aynı sorun ikinci sistematik gözden geçirme için de kısmen geçerli olup, bu sorun burada biraz daha az önemlidir; zira, ilk gözden geçirmedeki bazı bulgular zıt kutuplarda iken, ikinci gözden geçirmede yer alan çalışmaların sonuçları hep aynı yöndedir. Bu ikinci gözden geçirmenin sonuçlarını yorumlayacak olursak, atipik antipsikotikler arasında üç tanesi; risperidon, olanzapin, ve ziprasidon akut antiajitasyon etki açısından aday ilaçlar olarak görünmektedirler. Bulgular, bu ilaçların, ajitasyon tedavisinde son yıllara dek en sık kullanılan ajan olan haloperidol kadar etkili oldukları yönündedir. İki çalışmada gösterilen, ağız yolu ile uygulanan risperidon-lorezepam kombinasyonunun, enjekte edilen haloperidol-lorezepam kombinasyonuna benzer bir iyileşme sağlaması, acil müdahalede enjeksiyonun gereğinden fazla mı kullanıldığı yönünde dikkat çekici ve düşündürücüdür. Tabii bu verilerin kesinlik kazanması için bulguların iyi planlanmış, yeterince güçlü çalışmalar ile yinelenmesi gerekmektedir. Eğer bu ilaçların, akut ajitasyon tedavisinde etkin oldukları kesin olarak gösterilebilirse, psikiyatrik hastaların acil koşullarında ve takip eden dönemde aynı ilaç ile tedavisi mümkün olacak; bir başka deyişle farmakolojik devamlılık sağlanacaktır (Daniel ve ark. 2001). Ayrıca, bu ilaçların olumlu yan etki profilleri, hastaların acil sağaltım esnasında; akut distoni, akatizi, hipotansiyon ve ağır sedasyon gibi olumsuz deneyimler yaşamamalarına veya daha az sıklıkta ve şiddette yaşamalarına yol açar (Feifel 2000). Psikiyatri hastalarının acil servis deneyimleri, olumsuz anı-

ları, daha sonraki ilaç ve tedavi uyumları açısından oldukça belirleyicidir. Özellikle, ilaç uyumsuzluğunun, genel olarak psikiyatrik hastaların taburculuktan sonraki ilk 2 yıl içindeki yeniden yatışlarının %40'ından sorumlu olduğu gözönüne alındığında bu konunun önemi daha da iyi anlaşılabacaktır (Lessem ve ark. 2001).

Mevcut atipik antipsikotik ilaçlar ve anti-ajitasyon/antiagresyon etkileri

Atipik antipsikotik ilaçların akut ajitasyon tedavisindeki yeri belirlenmeye çalışılırken, bu ilaçların antiajitasyon/antiagresyon etkilerinin ve yan etki profillerinin arkasında yatan olası fizyolojik mekanizmaları tartışmak ve bu konudaki literatür bilgilerine değinmek yerinde olacaktır. Bu çerçevede mevcut atipik antipsikotik ilaçları tek tek değerlendirmeyi uygun gördük.

Klozapin

Literatürde klozapin'in antiagresyon etkisinin olduğuna ve bu etkinin ilacın serotonerjik ve histaminerjik etkilerine bağlı olarak ortaya çıktığına ilişkin veriler mevcuttur (Currier 2000). Ancak, klozapin, yavaş titrasyon gerektirmesi ve agranülozitoz riski nedeniyle akut ajitasyon tedavisi için uygun bir ilaç değildir (Feifel 2000). Antikolinerjik ve sedatif özellikler taşıyan bu ilaç, kronik kullanımda da glukoz metabolizmasında bozulmaya ve kilo artışına yol açabilir (Feifel 2000).

Risperidon

Pozitron emisyon tomografi çalışmalarında (PET), 2 mg dozda risperidon'un %63 oranında dopamin-D2 ve %75 oranında ise serotonin-5HT2 reseptör bağlanması sağladığı bildirilmiştir. Doz 12 mg'a çıktığında ise bu oranlar sırasıyla %88 ve %95'e yükselmektedir (Lindenmayer 2000). Bu bulgular, 4-6 mg risperidon'un antiajitasyon etki sağlamak için yeterli oranlarda D2 ve 5HT2 bağlanması sağlayabileceği yönündedir. Buna paralel olarak Czobor ve arkadaşları (1995), agresyon tedavisinde risperidonun haloperidolden daha üstün etki sağladığını bildirmişlerdir. Chengappa ve arkadaşları (2000) ise risperidon kullanan yatan hastalarda tecrit ve sabitleme oranlarında anlamlı ölçüde azalma saptamışlardır.

Yan etkiler açısından bakıldığında risperido-

nun prolaktin düzeylerinde belirgin bir artışa neden olabildiği ancak yüksek prolaktin düzeylerinin nadiren klinik bir problem olarak sorun yarattığı söylenebilir (Feifel 2000). 4-6 mg/gün dozlarında EPS riski plasebodan farklı olmamakla birlikte, daha yüksek dozlarda EPS riski diğer atipik ilaçlardan daha yüksektir (Currier 2000). Risperidon piyasada tablet ve sıvı konsantre olarak bulunmaktadır (Currier 2000).

Olanzapin

PET çalışmaları, olanzapinin 5 mg dozda %55 oranında D2 reseptörlerine ve %90 oranında da 5HT₂ bağlandığını göstermiştir. Doz 20 mg'a çıktığında bu oranlar sırasıyla %78 ve %98'e ulaşmaktadır (Lindenmayer 2000). Yine bu bağlanma oranları olanzapinin 10-20 mg/gün dozlarında iyi bir antiajitasyon etki sağlayabileceğini göstermektedir. Buna uygun olarak yapılan çok merkezli çalışmalarda olanzapinin haloperidole benzer bir antiajitasyon/antiagresyon etki gösterdiği bulunmuştur (Beasley ve ark. 1998).

Kilo artışı, sedasyon ve glukoz metabolizmasında bozulma, olanzapin ile ilgili bugüne dek en sık bildirilen yan etkiler arasındadır (Currier 2000). Bunlardan kilo artışı ve sedasyon olanzapinin difenhidraminin 160 katı olan antihistaminerjik etkisi ile ilişkilidir (Currier 2000). Olanzapin şu anda tablet formu ile piyasada bulunmakta ve kısa etkili i.m. formunun ise yakında piyasaya sürülmesi beklenmektedir (Jones ve ark. 2001).

Ketiapin

PET çalışmaları, 600 mg/gün dozlarında ketiapi-
n ile, sırasıyla %22 ve %80 oranlarında D2 ve 5HT₂ reseptör bağlanması sağlandığını göstermiştir (Lindenmayer 2000). Dopaminergik sistemde hiperaktivite ile giden psikiyatrik bozukluklarda, tedavi edici etkinliğin sağlanması için minimum %60 gibi bir D2 reseptör bağlanması gerektiğinden, ketiapi-
n ile etkin düzeyde akut antiajitasyon etki sağlanması biraz güç gözük-
mektedir (Lindenmayer 2000). Ayrıca, ketiapi-
n kullanımında önerilen yavaş doz yükseltimi, ketiapi-
nin acil koşullarda kullanımını kısıtlayan bir baş-
ka faktördür. Ancak, literatürde akut ajitasyon sa-
ğaltımında bu ilacın etkinliğini değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir; ki bu da bu konuda tam bir değerlendirme yapmayı engelle-

mektedir. Bu ilaç piyasada tablet olarak bulun-
maktadır.

Ziprasidon

Ziprasidonun 5HT_{2A/D2} bağlanma oranları yüksek olup, muhtemelen bu özelliği ile ilişkili olarak düşük EPS oranlarına sahiptir (Brook ve ark. 2000). Ziprasidonun, 5HT_{1A} reseptör ago-
nisti etkisi, yüksek 5HT_{2C} ve 5HT_{1D} afiniteleri, ve orta derecede 5HT ve norepinefrin geri alım engelleyici etkileri, bu ilacı potansiyel olarak iyi bir antiajitasyon birleşik yapar (Daniel ve ark. 2001).

Ziprasidon, düşük α_1 , histamin₁, ve muskari-
nik-m₁ etkilerine bağlı olarak iyi bir yan etki profili sergiler. Ziprasidonun akut ajitasyon teda-
visinde önerilen dozları 10-20 mg intramüsküler-
dir (Lesem ve ark. 2001). Ziprasidon şu an ülke-
mizde bulunmamakta, ancak yakında i.m. ve tab-
let formlarının piyasaya sürülmesi beklenmekte-
dir.

Sonuç olarak, ilk gözden geçirmede, haloperi-
dol gibi klasik bir antipsikotik ile lorazepam gibi bir benzodiazepin ile yapılacak olan kombine te-
davi yaklaşımının, bu ilaçların tek tek uygulan-
masından daha üstün bir akut antiajitasyon etki sağladığı gösterilmiştir. İkinci gözden geçirmede ise atipik antipsikotiklerin tek başlarına veya yine bir benzodiazepin ile kombine olarak uygulan-
dıklarında en az klasik yaklaşımlar kadar akut an-
tiajitasyon etki sağladıkları görülmüştür. Mevcut atipik ajanlar arasında risperidon, olanzapin ve ziprasidon akut antiajitasyon tedavide kullanım açısından en uygun adaylardır. Bu ilaçların bazı-
larının oral formülasyonlarının da akut ajitasyon tedavisinde etkin oldukları bazı çalışmalarda gös-
terilmiş olup; bu durum ajite hastaların gereğinden fazla oranda mı zoraki enjeksiyona maruz bırakıldıkları sorununu gündeme getirmekte ve bu açıdan düşündürücü olmaktadır. Son olarak, akut ajitasyon hemen hemen tüm psikiyatrik hastalıklarda görülebilmesine karşın hem dünyada hem ülkemizde ihmal edilmiş olup; akut ajitasyonun sağaltımında en uygun standart yaklaşımın belirlenebilmesi için iyi planlanmış çalışmalarla konunun daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Barbea JG, Mancuso DM, Freed CR ve ark. (1992) Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 149:506-510.
- Battaglia J, Moss S, Rush J ve ark. (1997) Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med*, 15:335-340.
- Beasley CM, Sayler ME, Kiesler GM ve ark. (1998) The influence of pharmacotherapy on self-directed aggression in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 29:28.
- Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A ve ark. (1998) A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy*, 18:57-62.
- Brook S, Lucey JV, Gunn KP (2000) Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry*, 61:933-941.
- Chengappa KN, Levine J, Ulrich R ve ark. (2000) Impact of risperidone on seclusion and restraint in a state psychiatric hospital. *Can J Psychiatry*, 45:827-832.
- Chouinard G, Annable L, Turnier L ve ark. (1993) A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I. M. clonazepam and I. M. haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Can J Psychiatry*, 38(Suppl. 4) 114-121.
- Currier GW (2000) Atypical antipsychotic medications in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl. 14) 21-26.
- Currier GW, Simpson GM (2001) Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry*, 62:153-157.
- Czobor P, Volavka J, Meibach RC (1995) Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 15:243-249.
- Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR ve ark. (2001) Intramuscular ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double blind, randomized trial. *Psychopharmacol*, 155:128-134.
- Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z ve ark. (1999) Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry*, 156:142-144.
- Feifel D (2000) Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry*, 6(Suppl. 14) 27-32.
- Foster S, Kessel J, Berman ME ve ark. (1997) Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:175-179.
- Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE ve ark. (1989) Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry*, 146:1598-1601.
- Jones B, Taylor CC, Meehan K (2001) The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl. 2) 22-24.
- Lesem MD, Zajecka JM, Swift RH ve ark. (2001) Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry*, 62:12-18.
- Levy RH (1996) Sedation in acute and chronic agitation. *Pharmacotherapy*, 16(6 Pt. 2) 152-159.
- Lindenmayer JP (2000) Pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl. 14) 5-10.
- Konikoff F, Kuritzky A, Jerushalmi Y ve ark. (1984) Neuroleptic malignant syndrome induced by a single injection of haloperidol. *Br Med J*, 289:1228-1229.
- Meehan K, Zhang F, David S ve ark. (2001) A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo, in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*, 21:389-397.
- Modestini J, Krapf R, Boker W (1981) A fatality during haloperidol treatment: Mechanism of sudden death. *Am J Psychiatry*, 138:1616-1617.
- Neborsky R, Janowski D, Munson E ve ark. (1981) Rapid treatment of acute psychotic symptoms with high and low dose haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, 38:195-199.
- Richards JR, Derlet RW, Duncan DR (1997) Metamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus butyropheneone. *Eur J Emerg Med*, 4:130-135.
- Richards JR, Derlet RW, Duncan DR (1998) Chemical restraint for the agitated patient in the emergency department: Lorazepam versus droperidol. *J Emerg Med*, 16:567-573.
- Salzman C, Green AI, Rodriguez-Villa F ve ark. (1986) Benzodiazepines combined with neuroleptics for management of severe disruptive behavior. *Psychosomatics*, 27(Suppl. 1) 17-21.
- Salzman C, Solomon D, Miyawaki E ve ark. (1991) Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. *J Clin Psychiatry*, 52: 177-180.
- Tesar GE (1993) The agitated patient, part I: evaluation and behavioral management. *Hosp Comm Psychiatry*, 44:329-331.
- Verma SD, Davidoff DA, Kambhampati KK (1998) Management of the agitated elderly patient in the nursing home: the role of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl. 19)50-55.
- Wright P, Birkett M, David SR ve ark. (2001) Double-blind, placebo controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158:1149-1151.
- Wyant M, Diamond BI, O'Neal E ve ark. (1990) The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull*, 26:126-129.
- Yıldız A, Reddick BH, Holt DJ ve ark. (2000) Akut ajitasyon tedavisinde parenteral haloperidol ile oral risperidon'un karşılaştırılması. 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Antalya-Türkiye, Özet kitabı: 50.
- Yıldız A, Sachs GS, Turgay A (2003) Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J (Baskıda)*.
- Yıldız A, Turgay A, Alpay M ve ark. Observational data on the antiagitation effects of risperidone tablets in emergency settings: a preliminary report. *Int J Psychiatry Clin Practice (Baskıda)*.