

DEMANS BAĞLI DAVRANIŞSAL VE PSİKOLOJİK BELİRTİLERİN TEDAVİSİ

Doç. Dr. Eylem Şahin Cankurtaran

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği

Alzheimer hastalarının % 80'inde hastalık süresince davranış bozuklukları ve psikotik belirtiler görülebilir. Bu belirtiler "demans bağıli davranışsal ve psikolojik belirtiler" terimi ile adlandırılırlar; bu belirtiler bakımevine yatışı yordayan ve bakıcı stresini, psikopatolojisini arttıran en önemli etkenlerdir (Bullock 2005). Demans bağıli davranışsal belirtiler arasında fiziksel/sözel şiddet, ajitasyon, disinhibisyon, sürekli dolaşma, uygunsuz davranışlar olabilir. Demans bağıli psikolojik belirtiler olarak anksiyete, depresyon, varsanılar, sanrılar, apati ve misidentifikasyon sendromları sayılabilir. Demansın davranışsal ve psikolojik belirtilerinin tedavisi için FDA onayı almış bir ilaç henüz bulunmamaktadır.

Davranışsal ya da psikolojik belirtiler ilk kez ortaya çıktığında öncelikle deliryum, enfeksiyon, dehidratasyon, diyare gibi tıbbi durumların ve ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi gerekir. Örneğin hastaya depresif belirtiler için verilen serotoninergik antidepressana bağıli hiponatremi gelişebilir ve ajitasyon, konfüzyon oluşabilir. Genel tıbbi durumlar ve ilaç etkileşimleri ekarte edildikten sonra demans bağıli ortaya çıktığı düşünülen ve çok şiddetli olmayan davranışsal ve psikolojik belirtiler için öncelikle ilaç dışı yöntemlerin denemesi önerilmektedir (Salzman ve ark 2008, Hogan ve ark. 2008). Bu yöntemler arasında davranış düzenlenmesi, bakıcının eğitimi, fiziksel aktivitenin artırılması, uyaran sağlanması, hastanın günlük programının ve bakıcının sabitleştirilmesi gibi pek çok yöntem bulunmaktadır. Eğer davranışsal ve psikolojik belirtiler çok şiddetliyse, hastaya ve çevreye zarar veriyorsa veya kontrol altına alınamıyorsa ilaç tedavisi düşünülmelidir. Öncelikle hastanın aldığı asetilkolin esteraz inhibitörü ve memantin dozunun maksimum doza yükseltilmesi önerilmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda her iki grup ilacın da demans bağıli davranış bozukluklarını kısmen azalttığı, kötüleşmeyi durdurduğu ya da antipsikotik kullanımını geciktirdiği saptanmıştır (Wilcock ve ark. 2008).

Eğer asetilkolin esteraz inhibitörü ve memantin dozunun artımı yeterli olmadıysa, yeme değişiklikleri, apati, sürekli soru sorma, dolaşma, ajitasyon ve agresyon gibi davranışsal belirtilerde seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trazodon ve karbamazepin gibi antiepileptikler önerilmektedir (Salzman ve ark. 2008, Alexopoulos 2009). Özellikle erken evre AH'de sık görülen depresyon belirtileri içinse yan etkileri ve ilaç etkileşimleri en az olan antidepressanlar örneğin seçici serotonin geri alım inhibitörleri verilmelidir (Hogan ve ark. 2008). Son yıllarda tipik ve atipik antipsikotiklerin AH'de kullanımı sonucu ölüm riskinin arttığı saptanması nedeniyle demans bağıli davranışsal ve psikolojik belirtilerin tedavisinde antipsikotikler yerine öncelikle ilaç dışı yöntemler ve diğer psikotropolar tercih edilmektedir.

Sadece çok şiddetli, kontrol edilemeyen, diğer tedavilere cevap vermeyen, hastaya ve çevresine zarar verebilecek paranoid belirtiler ya da ajitasyonda antipsikotikler kullanılmalıdır (Trifiro ve ark. 2009). Tipik antipsikotikler parkinsonizm, antikolinergik ve kardiyolojik yan etkiler ve tardiv diskinezi gibi ciddi yan etkiler nedeniyle yaşlı hastada tercih edilmemelidir. Hangi antipsikotik ilacın seçileceğine ise; eşlik eden diyabet, obezite, Parkinson hastalığı gibi tıbbi durumlara, hastanın kullandığı ilaçlarla etkileşim riskine ve antipsikotik ilacın yan etkilerine göre karar verilmelidir. Atipik antipsikotikler arasında AH'de kullanımlarına yönelik en çok çalışma yapılanları risperidon, olanzapin ve ketiapindir ancak çok iyi sonuçlar elde edilmemiştir. Cochrane meta-analizinde olanzapin ve risperidonun AH'de görülen agresyonda, risperidonun ise AH'de görülen psikotik belirtilerin tedavisinde plaseboya göre etkin olduğu saptanmıştır (Ballard ve Waite 2006). Atipik antipsikotiklerden olanzapin, risperidon ve ketiapinin AH'de etkinliğini araştıran CATIE-AD çalışmasında ise 9 ay sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında olanzapin ve risperidonun NPI toplam puanında ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) saldırgan şüphecilik alt puanında anlamlı düzelme sağladığı,

sadece risperidonun BPRS psikoz alt puanında ve klinisyenin genel değişiklikler ile ilgili izleminde (AD Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change -CGIC) anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır (Sultzer ve ark.2008). Çalışmada olanzapin, risperidon ve ketiapinin bilişsel işlevler, işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine ise olumlu etkisi olmadığı hatta olanzapin ile işlevselliğin plaseboya göre daha kötüleştiği saptanmıştır (Sultzer ve ark. 2008). Antipsikotik ilaçlar düşük doz başlanmalıdır ve parkinsonizm, ortostatik hipotansiyon, sedasyon gibi yan etkiler haftalık kontrollerle gözlenerek doz artımı yapılmalıdır. Alzheimer Hastalığı'nın seyirinde davranışsal ve psikolojik belirtilerin kendiliğinden düzelme olasılıkları da bulunmaktadır; bu nedenle antipsikotiklerin sürekli verilmemesi, ortalama 3 ayda bir azaltılarak kesilmesi ve belirtilerin kaybolup kaybolmadığına bakılması önerilmektedir (Hogan ve ark. 2008). Son yıllarda antipsikotiklerin AH'de ölüm riskini artırmalarıyla ilgili yeni bulgular ortaya çıkması nedeniyle Alzheimer hastalarına antipsikotik ilaç verilmeden önce hasta yakınları ile antipsikotiklerin ölüm riski ve diğer yan etkilerinin konuşulması hatta yazılı aydınlatılmış onam alınması önerilmektedir (Salzman ve ark. 2008).

Son birkaç yıla kadar, yan etkilerinin daha az olduğu düşünülerek, atipik antipsikotikler yaşlılarda demansa bağlı davranışsal ve psikolojik belirtiler ve hatta uykusuzluk, anksiyete gibi belirtiler için sıklıkla kullanılmaktaydılar. Ancak 2005 yılında atipik antipsikotiklerin AH'de kullanımıyla plaseboya göre 1.7 kat daha fazla ölüm oranlarını artırdığının saptanması üzeri-

ne FDA tarafından tüm atipik antipsikotikler için "siyah kutu uyarısı"nda bulunulmuştur. Daha sonra tipik antipsikotiklerin de atipik antipsikotikler ile benzer oranlarda ölüm riskini artırdığı saptanmış ve 2008 yılında aynı uyarı FDA tarafından tipik antipsikotikler için de yapılmıştır. Antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak serebrovasküler olaylar, inme, myokard enfarktüsü ve pnömoni gibi enfeksiyonlar sebebiyle ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (Trifiro ve ark. 2009). Antipsikotiklerin ortostatik hipotansiyon, sedasyon, ventriküler aritmi, tromboembolik etkileri ve hiperprolaktinemi gibi mekanizmalarla inme, myokard enfarktüsü, venöz tromboemboli ve enfeksiyona sebep olduğu ve böylece ölüm riskini de artırdığı düşünülmektedir (Trifiro ve ark. 2009). Antipsikotiklerin plaseboya göre geçici iskemik atak ve inme riskini 3 kat artırdığı, özellikle tedavinin ilk haftalarında riskin belirgin arttığı saptanmıştır. Parkinsonizm yapan tipikler ve risperidon başta olmak üzere antipsikotik kullanımına bağlı pnömoni riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaşlılarda, özellikle atipik antipsikotikler ile venöz tromboemboliye bağlı hastaneye yatışlar artmaktadır. Tüm psikoetropların ve özellikle ortostatik hipotansiyon, sedasyon yan etkileri bulunan antipsikotiklerin yaşlılarda düşme ve kırık riskini artırdığı saptanmıştır (Trifiro ve ark. 2009).

Antipsikotiklerin yukarıda bahsedilen ciddi ve ölümcül yan etkileri nedeniyle Alzheimer hastalarında kullanımından kaçınılması, sadece çok şiddetli ve kontrol edilemeyen ajitasyon, agresyon ve paranoid belirtilerde kısa süreli ve düşük doz kullanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alexopoulos GS. (2009) A Roadmap to Key Pharmacologic Principles in Using Antipsychotics in the Treatment of Older Patients. *J Clin Psychiatry*, Jan70(1):131-9
2. Ballard C, Waite J. (2006) The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 25;(1):CD003476
3. Bullock R. (2005) The role of drug therapy in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Practical Old Age Psychopharmacology- a multi-professional approach*. Curan S, Bullock R (Ed) Radcliffe Publishing Ltd. :235-53
4. Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B. (2008) Diagnosis and treatment of dementia: Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*. Nov 4;179(10):1019-26
5. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J. (2008) Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry*. Jun;69(6):889-98
6. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. (2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. Oct 19;294(15):1934-43
7. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS. CATIE-AD Study Group. (2008) Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's Disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. Jul;165(7):844-54
8. Trifirò G, Spina E, Gambassi G. (2009) Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res*. 2009 Jan;59(1):1-12
9. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. (2008) Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. Mar;69(3):341-8