

Bölüm 10



NÖROLOJİK HASTALIKLAR



Hervé Allain ve Stéphane Schüek

Giriş Epilepsi Parkinson Alzheimer Migren İnme Multipl Skleroz
Diğer Hastalıklar Perspektifler

I. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) hastaları için sağlık hizmetleri, uzun zamandır zorunlu semptomik yaklaşımdan sıkıntı duymaktadır. Bu durum, 1990'da başlayarak, bunama, migren, baş ağrısı ve multipl skleroz gibi birçok nörolojik hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere ilaçların geliştirildiği, on yılda hızla değişmiştir. Farmakolojinin bu denli hızlı gelişmesi, iyi düzenlenmiş yeni terapik risk-fayda şemalarının kullanılmasıyla, nörolojik hastalıklar için kanıta dayalı tıbbi gösterilen ilginin yenilenmesine neden olmuştur. Nörolojik hastalıklar için üretilen ilaçlar üzerine yapılan klinik deneyler, farmakovijilans veri tabanları ve farmakoepidemioloji çalışmalarından elde edilen veriler, yasalar ve düzenleyici rehberler için gerekli bilgileri sağlamış. Bu çalışmalar, ilaçların ve tıbbi servislerin, hastaların bakımına pratik katkılar yaptığına inancımızı artırmıştır. Bu, nörofarmakolojiye adanmış bu bölümün temel kavramıdır. Bu bölümde, her hastalık ve terapatik sınıf için, terapatik rejimin seçimiyle ilgili kanıta temelli karar almaya dayanan endikasyonlar, ters endikasyonlar ve ilaçların etkisindeki farklılıklar tartışılacaktır. Bu bölümde adı geçen ilaçlar, AB'ye üye ülkelerin hemen hepsinde bulunmaktadır. Öne sürülen terapatik stratejilerin hemen hepsi geniş uzlaşıya ya da yazılı fikirlere dayandırılmıştır. Ülkelerin farklı rambursman sistemleri, tabiatıyla, tartışma dışıdır.

II. EPİLEPSİ

II.a. Arkaplan

Epilepsi, MSS'nin kronik, genellikle ilerleyen bozukluğudur. MSS'nin çeşitli anatomik yapılarındaki nöronların anormal elektrik akımından kaynaklanan periyodik ve beklenmedik epilepsi nöbetleri, epilepsinin karakteristik özelliğidir. Bu yaklaşık tamm, hastalığın çok çeşitli klinik ve elektroensefaloğrafik (EEG) anlatımlarını dikkate alan, nöbet ve sendromların uluslararası sınıflandırmasına dayandırılmıştır. Epilepsiye yıllık olarak her 100.000 kişiden 20 ila 70'nde rastlandığı ve bu hastalığın yaygınlığının %0.4 ila %0.8 arasında olduğu belirlenmiştir. Dünya çapında hastalığın insidansı çocukluk döneminde yüksektir. İnsidans, 15-65 yaş arası nüfusta nispeten stabilleşirken daha yaşlı nüfusta ise tekrar yükselmektedir. Vakaların %30'u için nörolojik ya da sistemik bir neden tanımlanabilirken, kalan vakaların %70'ine idiopatik ya da kriptogenik epilepsi tanımı kullanılmaktadır. Genel nüfusun yaklaşık %5'i yaşam boyunca bir epilepsi nöbeti geçirirken; tüm çocukların %5'i ateşe bağlı konvülsiyon yaşamaktadır. Şematik olarak, nöbetler iki temel kategoride incelenebilir; kısmi nöbetler (bölgelleşmiş odak), ve genelleşmiş nöbetler (çift taraflı, senkronik nöronal elektrik akışı). Kısmi nöbetler de, ilerlemeye ya da genelleşmeyen nöbetlere bağlı olarak, iki kategoride incelenebilir.

Benzer şekilde, genelleşmiş nöbetler de, yokluk (petit mal) ve miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik ve atonik nöbetler şeklinde alt gruplara ayrılabilir. Tüm epilepsi vakalarının %60'ında (fokal ya da kısmi epilepsiler), nörolojik görüntüleme, derin elektrotların aşılması (stereoensefalografi, SEEG) ya da magnetoensefalografi (MEG) yoluyla bir odak tanımlanabilir. Antikonvulsan seçimi, ilk olarak, belirli tip bir nöbete ya da epilepsi sendromuna etkisinin kanıtlanmış olmasına bağlı olarak yapılır (40 farklı sendrom tanımlanmıştır). Zengin farmakolojik tedavi araç gereçleri mevcuttur: anti-epileptik (AED) ilaçların çoğunun piyasa onayı 1970'lerden önce alınmıştır. İkinci seri AED'ler 1990'larda piyasaya sürülmüştür. Üçüncü üretim (stiripentol, eterobarb, zonizamide) ideal AED'de bulunması gereken özellikleri taşımaktadır. Yani, epilepsiyi önleme ve tedavi etme, hastanın epilepsi nöbetlerinden tamamıyla kurtarılması ve ineriktal periyotta normal fonksiyonların sağlanmasını, hatta geliştirilmesini sağlamalıdır. Geleceğin bu ürünleri, kısmi nöbetler sırasında epilepsi cerrahisine maruz kalmaya aday, ilaca tepkili hastaların (%25) sayısını azaltmalıdır.

II.b. Patofizyoloji

Psikomotor epilepsinin deneysel modeline göre, fokal nöbetleri tetikleyen ateş, sonuç olarak limbik sistemi tutuşturur. Bu tutuşturucu devre, elektrik iletiminin aşırı hassasiyetine neden olur. Hücresel düzeyde, tutuşturucu devre, reseptörün aşırı hassasiyetinden (özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörler) kaynaklanır ve hipokampustaki (CA3 alanındaki piramidal hücreler) uyarıcı amino asitlerde (glutamat, aspartat) sürdürülür. Buna paralel olarak, özellikle hipokampusun piramidal nöronlarını yansıtan devrelerde, γ -aminobütirik asitin (GABA) aracılık ettiği iletim zayıflar. Abartılı glutamaterjik nörotransmisyon (sinir iletimi), epileptojenezin işaretleyicisi olarak görünür ve kronik

epilepsideki hücre kaybıyla beraber saralılarının geçici lobunda gözlenen anormal dentrit dallanmasını da açıklar. Hipokampus'un CA₁ ve CA₄ bölgelerinde, klorid iyon akışını kontrol eden, normalde GABA ve benzodiazepin bağlayan yerler tarafından uyarılan iyon kanalları anormaldir. Bu iyon kanalları, kanal-pati denilen duruma neden olur. Tüm saralılarının %20'sindeki nörokimyasal perturbasyonlar genetik kökenli olarak tanımlanmıştır: iyon kanallarını iyi huylu ailesel neonatal nöbetler (potasyum kanalı: 20q13-3 ve 8a24 kromozomlar), ya da A ateş nöbet sendromu (sodyum kanalları, MSS1B) yaratmaya kodlayan belirli 'anormal' genler.

II.c. Tedavi Prensipleri

AED'lerin yaralı farmatik etkilerinin altında yatan dört temel eylem mekanizması şunlardır: (1) voltaj-bağımlı sodyum kanallarının blokajı; (2) nörotransmisyonun artan GABAerjik inhibisyonu; (3) glutamaterjik iletimin blokajı; (4) T tipi kalsiyum kanallarının blokajı. Bu nedenle, AED'ler baskın etkilerine göre sınıflandırılırlar.

- Sodyum kanalı engelleyicileri: oksikarbazepin, karbamazepin, felbamat, valproik asit.
- GABAerjik ilaçlar: vigabatrin, gabapentin, tiagabine, benzodiazepin
- Glutamaterjik ilaçlar: lamotrijin, topiramate.
- Kalsiyum kanalı inhibitörleri: etosksimid, zonisamid.

Birçok nedenden dolayı, bu sınıflandırma ve tedavinin temelindeki teoriler zorunlu olarak yarıdır: (1) Bu ilaçların tümünün çeşitli nörokimyasal etkileri vardır. (2) Bu eylem mekanizmalarından hiçbir anti-nöbet etkinliğiyle birebir örtüşmemektedir. (3) Daha eski ilaçlar (barbituratlar gibi) daha güncel nörobiyolojik verilerin ışığında yeniden değerlendirilmemiştir. (4) Geliştirme sürecindeki ürünler başka amaçlara (örn. kromakalim analogla-

rı, ATP-bağımlı potasyum kanallarının açılma sıklığı- nı etkilemektedir.) hizmet edebilir. Teorik olarak, ideal AED nöbet süresince beyin üzerinde faaliyet gösterir (örn. iyon kanallarını etkileyen ajanlar) ve beyni uyancı nörotransmisyonun uzun vadede sağlığı zararlı etkilerinden korur (örn. nörositoprotektif etkileri olan, AMP/ kainat ve glutamat NMDA reseptör engelleyiciler). Teorik olarak, çeşitli etkileri olan maddeler birçok nöbet çeşidine karşı etkili olmalıdır, daha da önemlisi, ilaç-ilaç etkileşimi riskini ortadan kaldırarak tek ilaç rejimine olanak sağlamalıdır.

II.d. Terapötik Faydalar

II.d.1. Ön Açıklamalar

AED'lerin terapötik faydasının değerlendirilmesi üzerine, birçoğu kıyaslamalı klinik deneylerden oluşan, geniş bir literatür vardır. Birkaç meta-analizi yapılmıştır. Chadwick raporu (1997), tedavisi güç kısmi epilepsi ve altı AED çeşidi (gabapentin (GBP), lamotrigin (LTG), tiagabin (TGB), topiramate (TPM), vigabatrin (VGB) ve zonisamid (ZNS)) ile sınırlıysa da, belirli ölçüde eğitici. Bazen, herhangi bir AED için, değerlendirmede kullanılan metodolojilerin farklı olmasından dolayı, bir fikir formüle etmek zordur: tek başına veya ilave olarak test edilen ilaçlar, geniş doz aralığı, değişik tip nöbet ya da epileptik sendrom. Endikasyon sınıflandırmaları ve kullanım önerileri buna göre değişir.

II.d.2. Terapötik Etkililik

Kabul edilmiş bir terapötik fayda sağlayan temel bir AED'nin etkililiği, en iyi şekilde bir tabloyla gösterilebilir. Tablo 10.1, belirli tip bir nöbet için uygun ilacı seçmekte rehber olarak kullanılabilir. Bu tablo, belirli tip nöbet ve sendromlara odaklanmış çok sayıda klinik deneyi özetlemektedir. Tablo 10.2, Baulac v.d.nin hazırladığı bildiriden (1997) uyarlanmıştır, ve farklı yaş grupları için, endikasyonlar ve

doz aralıklarına dair ayrıntılı bilgiler sunmaktadır. Örneğin, felbamatin kesinlikle Lennox-Gastaut sendromu için kullanılması, vigabatrinin çocuklardaki spazmlar için tercih edilmesi ve benzeri gibi.

Cochrane veritabanında bulunabilecek, rasgele seçilen 750 hasta üzerinde yapılmış dört deneyin sistematik incelenmesinin sonucu şudur:

Gabapentine, ilaca tepkili kısmi epilepsi hastalarında ek tedavi olarak kullanıldığında etkilidir. Buna rağmen, incelenen deneyler görece kısa bir zaman aralığında yapıldığından, gabapentinin uzun vadede etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Sonuçların, monoterapi ya da diğer tip epilepsi hastaları için tahmin edici gücü yoktur (Marson v.d., 1999).

Rasgele seçilen 743 hasta üzerinde yapılan altı deneye ilişkin Cochrane'de yer alan incelemenin sonucu şudur:

Topiramate, ilaca tepkili kısmi epilepsi hastalarında ek tedavi olarak kullanıldığında etkilidir. Buna rağmen, incelenen deneyler görece kısa bir zaman aralığında yapıldığından, topiramatin uzun vadede etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Sonuçlar, monoterapi ya da diğer tip epilepsi hastaları için tahmin yürütme olanağı vermemektedir (Jette v.d., 1999).

Son olarak, 2036 hasta üzerinde yapılmış, beyin hasarından sonra nöbetlerin engellenmesi konulu on deneyin sistematik incelenmesinden şu sonuç çıkmıştır:

Profilaktik antiepileptikler erken nöbetleri azaltmakta etkilidir, ancak profilaktik antiepileptiklerle yapılan tedavinin geç nöbetlerin azalmasını sağladığına ya da nörolojik yetersizlik ve ölüm üzerinde etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Hasardan sonra herhangi bir zamanda, profilaktik antiepileptik tedavinin net faydasını belirlemek için ulaşılabilecek kanıtlar yetersizdir (Schierhout v.d., 1999).

Tablo 10.1 Epilepsi için tercih edilen tedaviler (READ v.d., 1999)

Kısmi Nöbetler	Tonik-klonik genelleyen nöbetler	Kompleks kısmi nöbetler	Yokluk	Genelleşen nöbetler; kesintisiz epilepsi
Fenitoin Karbamazepin Oksikarbazepin Fenobarbital Gabapentin Vigabatrin Lamotrigin Topiramet Klobazam Zonisamid Nitrazepam Tiagabin	Fenitoin Karbamazepin Oksikarbazepin Fenobarbital Valproik asit Gabapentin Vigabatrin Felbamat Zonisamid Nitrazepam Tiagabine	Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon	Valproik asit Etosüksimid Klonazepam	Fenitoin Fos-fenitoin Fenobarbital Diazepam Lorazepam

Tablo 10.2 Yeni Antiepileptik Ajanlar

	Vigabatrin	Gabapentin	Lamotrigin	Tiagabin	Topiramet	Oksikarbazepin	Felbamat
Çocuk (mg/kg/gün)	40-80		5-15			10-40	15-45
Erişkin (mg/gün)	1500-4000	900-3600	200-500	30-60	200-1000	600-3000	1200-3000
Monoterapi yarı ömrü (h)	7	6	30	6	20	8-10	13-20
Protein bağlama	%0	%0	%55	%96	%15	%40	%25
Alınan ilaç sayısı	1 ya da 2	3	2	3	2	2 ya da 3	2 ya da 3
Eliminasyon	Böbrek	Böbrek	Karaciğer	Karaciğer	Böbrek + Karaciğer	Karaciğer	Böbrek + Karaciğer
Hepatik enzim endüksiyonu	0	0	0	0	Zayıf	Orta	Zayıf
AED:CBZ,VPA etkileşimi	0 (↓conc PHT?)	0	0	0	0	(↓conc. PHT, PB)	(↑conc PHT)
Tablet Formülasyonu	500mg	100, 300, 400-600 ve 800 mg	25, 100 mg	5, 10, 15 mg	100 mg	300 mg	400, 600 mg

Aruş ↑, sabit 0, düşüş ↓

AED, antiepileptik ilaç; CBZ, karbamazepin; PB, phenobarbital; PHT; Fenitoin; VPA, valproik asit

II.e. Terapötik Riskler

II.e. 1. Arkaplan

Hem ilk hem de yeni nesil üretim antiepileptik ilaçların gözetimi, çok sayıda hastayla uzun vade tedavi rejimlerine ve hasta uyumunun, tedavinin devamının ve doz titrasyonunun niteliğini değiştiren ters etkilerin sıklığına bağlı olarak dikkatli şekilde yapılmalıdır.

AED'nin ters etkileri, farmakovijilans ve farmakoepidemioloji prensiplerinin mükemmel

örnekleridir. Farklı ağırlıklı olan (Stevens-Johnson sendromundan edinilen ağırlık) A tipi sınıflandırılmış (barbituratlar için sedasyon ve yorgunluk, benzodiazepinler için cinsel bozukluklar ve libido bozuklukları) ya da B tipi sınıflandırılmış (felbamate için medullar aplazi, zonisamid için böbrek taşı, valproik asit için saç dökülmesi) yan etkiler tedavinin erken (primidon için sedasyon, karbamazepin için nistagmus) ya da geç (fenitoin için serabellar sendromu, valproik asit ya da etosüksimid için lökopenya, barbituratlar için Dupuytren hastalığı) safhalarında doza bağlı olarak gelişir (fenitoin için dişeti hiperplaziyası, lamotrijin için başlangıçta görülen deride kırmızı noktalar). Diğer durumlarda ise sonunda hastalığı nüksettirir (epilepsinin ağırlaşması).

Yeni AED'lerin geliştirilmesi için uygulanan tüm programlarda, AED'lerin kavrama, nöropsikoloji ve entelektüel gelişim üzerine tesirinin ne olduğuna dair sorular dikkatle ele alınmalıdır (yeni AED'nin kavrama üzerine önemli bir etkisi olmadığı sanılmaktadır).

Bu genel hususlara uygun şekilde, tüm ters etkiler en yakın Farmakovijilans Merkezi'ne bildirilmelidir. Bu merkez, nedenselliği değerlendirmek ve gerekirse, yeni düzenleyici kriterlere (örn. medullar aplazi ve hepatotoksiklik riskine bağlı

olarak, Lennox-Gastaut sendromu için çok katı laboratuvar gözlemi gereklidir) rehber olacak, ulusal araştırmalar (örn. vakaların %30'unda, görsel alanının vigabatrinle konsantrik daraltılması) başlatmakla görevlidir.

Bir ilaç için risk değerlendirmesi yapmak, yüksek oranda kullanılan metodolojiye bağlıdır ve her vaka için sadece klinik deneylerden edinilen verilerin analizine dayandırılmak zorunda değildir. AED'nin yan etkilerinin eksik belirtilmesi kronik bir eksiklik gibi görünmektedir. Bununla birlikte, belirli bir ilaca, komedikasyonların sıklığına ve gözlenen olgunun mutlak mekanik açıklamasının yokluğuna bağlı olarak, bir amaç atfetmek zor olabilir.

II.e.2 Vakalar

II.e.2 Erken Vakalar

Merkezi sinir sistemi:

1. Birinci seri AED'lerin çoğunda, orta şiddette sedasyon ve yorgunluk görülür.
2. Fenitoin ve karbamazepin kullanımında, baş dönmesi, hareket düzensizlikleri, diplopi, ve nistagmus gözlenmiştir.
3. Zonisamid kullanımında sedasyon ve ataksi; lamotrijin kullanımında diplopi, görsel bozukluklar, baş ağrısı ve uyuklama gözlenmiştir.
4. Valproik asit ve vigabatrin kullanımında istisnai olarak koma bildirilmiştir.

Gastrointestinal sistem:

1. Primidon, etosüksimid, zonisamid ve valproik asit verilen hastalarda, genellikle anoreksi, bulantı, kusma ve gaz ağrısı bildirilmiştir.
2. Phenobarbital, fenitoin ve karbamazepin kullanımında yüksek γ -GT gözlenmiştir.

3. Valproik asit kullanımında karaciğer toksikliği istisnadır (genetik metabolik anomali), ancak bu, felbamat kullanımında ciddi bir problem değildir.
4. Valproik asit kullanımında pankreatit bildirilmiştir.

Deri ve Mukoza:

- vb1. Deride kızarıklık sık rastlanan bir yan etkidir ve ilacın kesilmesini gerektirir.
2. Gabapentin, felbamat ve vigabatrin dışındaki tüm AED'lerin, epidermoliz, Stevens- Johnson sendromu, ve polimorf eritemi kapsayan ciddi tepkilere yol açtığı bildirilmiştir.
3. Lamotrigin kullanımında erken safhada ve doza bağlı olarak deride kızarıklık görülür, ve bunun görülme sıklığı valproik asitle kombine rejimlerde artar.

II.e.2. Geç Vakalar

Merkezi sinir sistemi:

1. AED'lerin çoğunun kullanımında, tolere edilebilir sedasyon, yorgunluk, gündüz uyuklamaları ve baş dönmesi görülür.
2. Vigabatrin kullanımında, sedasyon geçicidir ancak zonisamide kullanımında kalıcı bir problemdir (baş ağrısına bağlı olarak).
3. Fenitoin kullanımında kronik ensefalopati bildirilmiştir.
4. Fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin kullanımında, her türlü istemsiz hareket görülmüştür.
5. Fenitoin kullanımında serabellar sendromu görülmüştür.
6. Vigabatrin kullanımında, asabiyet, agresiflik ve

hafıza bozukluklarını kapsayan nerokognitif bozukluklar; fenobarbital hatta vigabatrin kullanımında da depresyon bildirilmiştir.

7. Etosüksimid ya da vigabatrin alan hastalarda psikotik vakalar görülebilir. Periferik sinir sisteminde, fenitoin, karbamazepin ve phenobarbital kullanımında periferik aksonal nöropati gözlemlenmiştir.

8.

Hematopoetik Sistem:

1. Eski ilaçların kullanımında genellikle iyi huylu lökopeni görülmüştür.
2. Karbamazepin, özellikle felbamat kullanımında medullar aplazi görülebilir.
3. Valproik asit kullanımında trombositopeni görülür.
4. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin kullanımında folat eksikliği gözlenmiştir.

5.

Metabolik Bozukluklar:

1. Fenobarbital, primidon ve fenitoin kullanımında D₃ vitamini eksikliği (osteomalaz) görülmüştür.
2. Karbamazepin ve oksikarbazepin kullanımında, hiponatremi ve su retansiyonu (idrara tutulması) görülür.
3. Valproik asit, vigabatrin ve gabapentin kullanan hastalar kilo almıştır.

Diğer Sistemler:

1. Zonisamid kullanımında böbrek taşı; topiramate kullanımında ürtiner lithiasis görülür.
2. Vigabatrin görüş alanının daralmasına neden olabilir.

3. Fenitoin ve karbamazepin kullanımında, özellikle yaşlı hastalarda, kardiyak kondüksiyon bozuklukları gözlenmiştir.
4. Fenitoin kullanımında kullanma bildirilmiştir.
5. İlk seri AED'lerin kullanımında, sistemik lupus erythematosus gözlenmiştir.
6. Benzodiazepin ve muhtemel olarak vigabatrin kullanımında, anti-nöbet etkiler zamanla yok olmaktadır.

II.e.3. Spesifik Klinik Durumlar

- Çocuklarda: Tüm AED'lerin paradoksal ajitasyonu muhtemel bir yan etkidir.
- Gebelikte: Sakatlığın esas nedenini belirlemek, epilepsinin kendisi cenin sakatlığına neden olabileceğinden (nöral tüp, yarı damak), güçtür. Folat takviyesinin önleyici bir etkisinin olduğu düşünülmektedir.
- Yaşlılarda: İkinci seri AED'ler için, yaşlılara özgü veriler belirtilmemiştir; ilk seri AED'lerin yan etkileri kinetik tahrifatla açıklanabilir; karbamazepin genellikle tolere edilememektedir.
- Depresyon ve bipolar durumlar: Vigabatrin kontrendikedir.

II.e.4. Nöbete Neden Olan İlaçlar

Epileptik nöbetleri teşvik eden ilaçların listesi bir hayli uzundur. İlaç etkisine her zaman şüpheyle yaklaşılmalıdır. AED'lerin, şu durumlara bağlı olarak nöbetin dışavurumuna katkıda bulunabilirler:

1. Doz aşımı (örn. karbamazepin negatif miyokloniyi tetikleyebilir, ve Fenitoin progresif miyoklonik epilepsiye neden olabilir).
2. Birden bırakma (kesintisiz epilepsi riski, lamotriginin, ve refrakter yokluk)

Normal dozlarda, lamotriginin kullanımıyla çocuk miyoklonik epilepsi teşvik edilebilir.

Tolerans gelişebilir, yani, bazı AED'lerin etkisi zaman içinde yok olabilir (benzodiazepin, barbituratlar ve vigabatrin). Refrakter epilepsinin ilacın kontrolünden çıkması halinde istisnai durumlar görülebilir (Lennox-Gastaut sendromu, bebeklerde ağır miyoklonik epilepsi).

Uygun olmayan ilaç seçimi bu durumdan sorumlu olabilir. Çocuklarda genelleşmiş epilepsi vakalarında, karbamazepin tonik-klonik nöbetleri teşvik edebilir; vigabatrin miyoklonik tonik-klonik nöbetleri ve yokluğu şiddetlendirebilir. Şematik olarak, tipik yokluk ve genelleşmiş nöbetler, tiagabine vigabatrin, gabapentin, ve karbamazepin kullanımında ağırlaşabilir. GABAerjik ilaçlar miyoklonik hastalarında kullanılmamalıdır.

II.e.5. İlaç Etkileşimleri

II.e.5. Altyapı. En önemli ilaç etkileşimleri farmakokinetik (PK) olgulardan kaynaklanmaktadır. İnsanlarda farmakodinamik (PD) etkileşimler yetersiz şekilde algılanmıştır (reseptör seviyesi etkileşimi; değişik hedefler üstündeki etkinin potansiyelizasyonu). Klasik olarak, PK etkileşimleri enzim düzeyinde olmaktadır. Bu faktörün dikkatlice takip edilmesi, yan etki vakalarını azaltabilir, terapötik aralıkta plazma düzeyinin sağlanmasını kolaylaştırabilir, ve belirli terapötik bileşimlerin faydalarını gösterebilir. (Tablo 10.3). Klinik denemeler ve ek rejimler gereklidir. Kaydedilmelidir ki, belirli PK etkileşimlerinin klinik uygunluğunun ortaya konulması gerekmektedir.

II.e.5. İlk Seri AED etkileşimleri. AED'lerde gözlenen tüm PK etkileşimlerini belirtebilmek için bir kitabın baştan sona bu konuya adanması gerekmektedir. Tartışmamızı, klinik olarak ilgili PD etkileşimleriyle sınırlandıracağız.

Tablo 10.3 İlk seri AED'ler arasındaki farmakodinamik etkileşimler

İlaç bileşimi	Antikonvülsan etki	Nörotoksiklik
PHT+PB	A	A
PHT+PB	A	A
CBZ+PB	A	A
VPA-ESM	A	A
VPA+PB	A	A
VPA-CBZ	A	A
VPA-PHT	A ⁺⁺	A
PRM-PB	A ⁺⁺	A

CBZ, karbamazepin; ESM, ethosuximide; PB, fenobarbital; PHT, Fenitoin; PRM, primidon; VPA, valproik asit

A = katıksal etki A⁺⁺ = güçlü potansiyelizasyon
A = hafif potansiyelizasyon

II.e.5. İlk seri ve ikinci seri AED'ler arasındaki etkileşimler (Tablo 10.4 ve Tablo 10.5)

Felbamat; Fenitoin, valproik asit ve karbamazepinin plazma konsantrasyonunu yükseltir. Tiagabin, topiramate ve zonisamidin temizlenmesi bir enzim indüsrününün varlığında artar. Vigabatrin, komedi-

kasyondan 4-5 hafta sonra Fenitoin konsantrasyonunu azaltır (bilinmeyen bir mekanizma yoluyla). Tiagabinin yarı-ömürü, enzim-indüksiyon bir AEDnin varlığında, 2 saatten 3 saate düşer. Valproik asitle alınması halinde, lamotriginin atılması yavaşlar. Topiramate, Fenitoinin atılmasını azaltır.

II.e.5 İkinci seri AED etkileşimleri. Bugüne dek, ikinci seri AED'ler arasındaki PK etkileşimlerini gösteren veri sayısı çok azdır. Felbamatın; lamotriginin plazma konsantrasyonunu artırdığı tespit edilmiştir.

II.e.5. Ostroprogestojenlerle etkileşim. Şematik olarak, tüm ilk seri AED'ler enzim indüsrü olup ostroprogestojenlerle etkileşir. Yüksek doz doğum kontrol ilacı kullanılmalıdır. Topiramate hariç (aynı zamanda yüksek doz ostroprogestojen gerektiren), ikinci seri AED'lerin ostroprogestojen metabolizmalarla karıştığı düşünülmektedir. Oksikarbazepinin enzim indüksiyon kapasitesi karbamazepinin enzim indüksiyon kapasitesinden çok daha zayıftır.

Ancak kaydedilmelidir ki, bugün itibarıyla çok fazla denetim yapılmamaktadır ve bu nedenle tüm etkileşim çalışmaları, genellikle, tedavi için tavsiye edilen dozdan daha düşük dozlarla yapılmaktadır.

Tablo 10.4 İlk seri bileşiklerin ikinci seri AED'lerin katılması halinde plazma konsantrasyon evrimi

Başka bir bileşimin katılması	Karbamazepin	Phenobarbital	Fenitoin	Valproik Asit
Felbamat (Taloza)	↓ (epoksit) ↑	↑	↑	↑
Gabapentine (Neurontin)	0	0	0	0
Lamotrigin (Lamictal)	0 (epoksit) ↑	0	0	0
Oksikarbazepin (Trileptal)	0	0	0	0
Tiagabin (Gabitril)	0 ya da ↓	0 ya da ↓	0 ya da ↓	0 ya da ↓
Topiramate (Eptomaks)	0	0	↑	0
Vigabatrin (Sabril)	0	0	↓	0
Zonisamid (Zonegram)	↑ ya da ↓ (!)	0	0 ya da ↑	0

CBZ, karbamazepin; ESM, etosüksimid; PB, fenobarbital; PHT, Fenitoin; PRM, primidon.

↑ artış; ↓ düşüş; 0 değişiklik yok

Tablo 10.5 Yeni bir AED'nin, ilk seri bir AED katıldığında plazma konsantrasyon evrimi

İlk seri AED	Felbamat	Gabapentin	Lamotrigin	Oksikarbazepin	Tiagabin	Topiramet	Vigabatrin
Karbamazepin	↓	0	↓	↓	↓	↓	0
Fenobarbital	↓	0	↓	↓	↓	↓	0
Fenitoin	↓	0	↓	↓	↓	↓	0
Valproik Asit	↑	0	↑	0	0	↓	0

↑ artış; ↓ düşüş; 0 değişiklik yok

II.e.5. Yeni AED'ler ve diğer ilaçlar. Yeni AED'ler, birçok PK (metabolizma, protein bağlama) ve PD (sedasyon, kognitif bozukluklar) etkileşimi gözlenen ilk seri AED'ler gibi, bu olumsuzluklara sahip değildir. Gözlemler: (1) simetidin ile verildiğinde gabapentinin plazma düzeyinin, tiagabin ile eritromisin birlikte verildiğinde olduğu gibi, azalması; (2) topiramet alan hastalarda digoksin seviyesinin azalması; (3) parasetamol ile birlikte verildiğinde lamotriginin metabolizma hızının artması.

II.e.6. Serum Düzeylerinin Gözetimi

İlk seri AED'lerin serum düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (ilaç tedavisinin sabit-durum kinetiği tespitinden önce, sabahları perhiz numunesinin belirlenmesi). Gözetim, özellikle doz değiştiğinde, tedaviye yeni bir ilaç katıldığında ya da tedavinin etkisini yitmesi durumunda önemlidir.

Serum düzeyinin gözetimi için dört önemli neden vardır: doz titrasyonu; etkileşimleri anlamak; yan etkileri sınırlamak; uygunluğu kontrol etmek.

- Serum düzeyinin kısıtlamaları: kanda belirlenen farmakokinetik parametreler, merkezi kompartımanın (burada merkezi sinir sistemi) durumu hakkında yaklaşık tahminler yapamaz; serum düzeyleri aktiviteyle eşlenik değildir (farmakodinamik); genellikle, metabolitleri aktif ya da toksik olabilmekle birlikte, sadece ana moleküller denenmiştir. Konsantrasyon (PK) ve aktivite (PD) arasındaki ilişki genellikle

karmaşıktır; serbest ilaçların denemesi daha uygun şekilde yapılmalıdır.

- Halihazırda, ikinci seri AED'lerin serum düzeylerini gözetecek rehberler bulunmamaktadır.

II.f. Aileler ve Hastalar için Tavsiyeler

Mevcut ilaçlar, sadece semptomların ortadan kaldırılmasını ya da hastalığın önlenmesini sağlayabilmektedir. Bir uzmanın önerisi, genellikle, uygun ilacın seçilmesi, doğru dozun belirlenmesi ve kombinasyon rejimlerinin muhtemel faydasını tayin etmektir. İlaça tepki verilmesi durumu çok istisnadır. Yeni AED'nin tanınabilirliği en önemli gelişmedir.

III. PARKİNSON HASTALIĞI

III.a. Arkaplan

İdiopatik Parkinson hastalığı, tipik belirtiler (akinezi, sertlik, titreme) temelinde klinik olarak tanısı konulmuş, bazen siyalore, ortostatik, hipotansiyon, depresyon ve hatta, genellikle hastalığın geç evrelerinde, bunama ile ilişkilendirilen, nörodejeneratif bir hastalıktır. Hesaplanmış yaygınlığı, yıllık olarak, her 100.000 kişide 20 ve genel olarak her 100.000 kişide 160'tur. Her ne kadar çok geç ve çok erken başladığı gözlemlenmişse de, hastalık genellikle beşinci on yılda başlamaktadır.

III.b. Patofizyoloji

Parkinson hastalığına özgü histolojik özellik, beyin locus niger dolayında bulunan pars compactanın dopaminerjik nöronlarında Lewy cisimciklerinin bulunmasıdır. Takip eden hücre ölümü (apoptosis ya da nekrosis), nigrostriat devrelerdeki dopamin konsantrasyonunun düşüşünü ve postsinaptik dopaminerjik reseptörlerin zayıflamasını açıklamaktadır. Bu selektif hücre ölümünü açıklayabilmek için üç etiyolojik mekanizma öne sürülmüştür: (1) locus niger hücreleri üzerindeki oksidatif stres; (2) MPTP'nin (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) neden olduğu nörotoksikliğe benzer, spesifik bir nörotoksiklik; (3) glutamat hiperaktivitesi.

III.c. Tedavi Prensipleri

III.c.1. Sinir Korunumu

İnsanlarda, hastalığın başladığını belirleyen bir işaretleyicinin tanımlanmamış olması, sitoprotektif etkinin gösterilmesini hedefleyen çabaların neden başarısızlıkla sonuçlandığını ya da en fazla etkisiz bir sonuca ulaştığını açıklamaktadır. Öne sürülen stratejiler arasında tanımlayabileceklerimiz şunlardır: antioksidanların kullanılması (günde 400mg'a kadar α -tocopherol; askorbik asit), monamin oksidaz B inhibitörleri (MAOI-B, en çok selejilin), glutamat NMDA reseptör inhibitörleri (Parkinson hastalığında sadece bir tane selektif olmayan inhibitör, amantadin, çalışılmıştır). Benzer şekilde, levodopa toksik olabileceğinden ve oksidatif stresi artırabileceğinden, çalışmalarda, en azından hastalığın ilk yıllarında, düşük günlük dozlar ya da çekinme (dopaminerjik agonistlerle değiştirme) incelenmiş, ancak her hangi ikna edici uzun vade bir etki ortaya konmamıştır. Son olarak, dopaminerjik agonistlerin (bromokriptin, lisurid, piribedil) potansiyel sitoprotektif etkisi sadece hayvanlarda in vivo modellerde gösterilmiştir.

III.c.2 Semptomatik Tedavi

Güncel olarak Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, kardinal semptomları (akinezi, sertlik, titreme) yok etmeyi amaçlamaktadır, ancak bu ilaçların belirli bir bağlantılı belirtiye faydalı bir etkisi yoktur: postural değişkenlik, dizartri, dizfagi, oküler motilite bozuklukları, bozuk bağımsızlık. Bu ilaçlar dört mekanizma yoluyla hareket etmektedir: (1) dopaminerjik inhibisyonun kesilmesinde ikincil olan striatumdaki kolinerjik hiperaktiviteyi sınırlandırmak (anti-kolinerjik etki); (2) dopamin öncüsü levodopa, striatal dopamin konsantrasyonunu düzeltir; (3) MAO-B'nin yolunu (MAOI, selejilin) ya da catechol-metil transferaz yolunu (COMT-I: tolcapone, entacapone) tıkamak kaydıyla, levodopa kaynaklı dopaminin ya da artık endojenin çözülmesini engellerler; (4) post-sinaptik reseptörleri uyarırlar (doğrudan dopaminerjik agonistler).

III.d. Terapötik Faydalar

III.d.1. Başlangıç Yorumları

Daha güncel bileşiklerin hepsi, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Derecelendirme Skalası (UPDRS) kullanılarak gerçekleştirilen rasgele hale getirilmiş, araştırmacı ve denegün neyin tedavi edildiğini bilmedikleri (double-blind) klinik çalışmalarda test edilmiştir. Buna rağmen, farklı ilaçları ya da farklı tedavi sürelerini kıyaslayan çalışmalar yapılmamıştır. Buna ek olarak, bu denemelerin süreleri, doğal afet yönteminden tamamen farklı uzunluktadır (20 yıl). 1960'larda geliştirilen levodopanın, halen Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan en temel ilaç olması paradoksaldir (levodopa her zaman periferik dekarboksilaz inhibitörlerle, karbidopa ya da benzarazid, ilişkilendirilmiştir).

III.d.2. Antikolinerjik İlaçlar

Levodopadan önce geliştirilen bu ilaçlar, modern klinik araştırmaların yetersizliği dolayısıyla,

yerini levodopaya bırakmıştır. Esasen, antikolinergik ilaçların yan etkileri (karışıklık, hafıza bozuklukları, periferik antikolinergik etkiler) ve kişiden kişiye değişiklik gösteren etkileri, özellikle 65 yaş üstü hastalarda, kullanımını önemli ölçüde kısıtlamıştır. Bu bileşiklerin titremeye karşı etkili olduğu düşünülmüş ve motilite dalgalanmaları yaşayan hastalarda levodopayla birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar triheksifenidil (ilk üç gün için günlük 1 mg, takip eden günlerde 2 mg'lık artışla, t.i.d. maksimum doz olan 2 mg'a ulaşana kadar) ve benztropindir (günlük 1 mg ile başlayıp bir hafta içinde 6 mg'a kadar çıkan dozla).

III.d.3. Amantadin

Amantadin, çeşitli farmakolojik özellikleriyle Parkinson hastalığında (ampirik) kullanımını temin eden eski bir ilaçtır: dopaminin serbest kalmasını kolaylaştırmak, dopaminin yeniden kavranmasını engellemek, antikolinergik etki, NMDA reseptörlerinin engellenmesi. Amantadin genellikle hastalığın erken evresinde (monoterapi, b.i.d. 100 mg) ve hastalığın daha ileri evrelerinde levodopayla beraber kullanılır (anti-diskinezi etkisi).

III.d.4. Dopaminerjik Agonistler

Temel dopaminerjik agonist bromokriptindir, ve bunu lisurid, ropinirol, kabergolin, pergolid, pramipeksol, piribedil, ve apomorfin takip eder. Bu bileşikler, kimyasal yapıları (daha eski olanlar ergot türevleridir), farmakokinetikleri, ve en önemlisi reseptörler üzerindeki etkileriyle birbirlerinden ayrılırlar (örn. ropinirol, dopaminerjik D2 reseptörlerin selektif agonistiyken, paramipeksol ve piribedil D2 ve D3 reseptörler için, apomorfin D1 ve D2 reseptörler için selektiftir). Bu elementler, günlük dozlar, uygulanma şekilleri (apomorfin deri altına uygulanır ve iki saatten uzun kalmayan bir etkisi vardır) ve yan etkilerdeki farklılıklarla açıklanabilir (özellikle

periferik etkiler). Tüm bu ilaçlar, yalnız (erken evrelerde) ya da levodopayla birlikte verildiklerinde Parkinson hastalığının kardinal belirtileri üzerinde etkilidir (UPDRS'de değerlendirildiği gibi). Tüm agonistler için, günlük dozun optimum doza ulaşana kadar düzenli olarak artırılması önerilebilir. Optimum doz bireysel olarak titre edilir. Dopaminerjik agonistler levodopayla birlikte verildiğinde, dopaya duyulan günlük gereksinimi azaltır, ve yıllar süren tedavinin ardından, ON aşamalarının süresini uzatabilir ve motisite ve diskinezideki dalgalanmaları sınırlandırabilir. Apomorfin, sadece gel-gitli hastalarda, ya tek doz deri altı enjeksiyonuyla, ya da sürekli damarlara zerk etme yoluyla endike olur.

Cochrane veritabanında, levodopa nedenli motor komplikasyonlar için pergolid etkililiğine göre yapılmış iki inceleme vardır. Tek büyük çok-merkezli çalışmayı inceleyenler şu sonuca varmışlardır:

Pergolid, 'bilinç kapalı' zamanı azaltır, ve levodopa dozunda bir azalmayı mümkün kılarak, Parkinson hastalığının neden olduğu bozukluk ve yetersizlikleri düzeltir. Bu, dopaminerjik karşı olaylar pahasına gerçekleşir. Pergolidi daha yeni dopamin agonistlerle karşılaştıran başka denemelere ihtiyaç vardır (Clarke & Speller 1999a).

Bir diğer inceleme için, üç kısa vade deneme katılım kriterlerine uymuştur. İnceleyenlerin sonucu:

Pergolide, motor bozuklukları ve yetersizlikleri azaltmada bromokriptine göre üstünse de, levodopa kaynaklı komplikasyonlar konusunda ulaşılmış net bir sonuç yoktur. Levodopa dozunun azaltılması, yan etkiler, ve tedaviden çekilmeler iki agonist için de benzerdir. Pergolidin daha avantajlı olmasını sağlayan etkililiği bromokriptinle karşılaştırıldığında görece fazla zararını yadsımaktadır (Clarke & Speller 1999b).

III.d. 5. Enzim İnhibitörleri

Selejilin, endojen ve ekzojen dopaminin katabolizmasına katılan bir enzim olan MAOI-B'nin tersinemez inhibitörüdür; bu bileşik birçok başka özelliğe ve 2-phenylethylamine, L-amfetamin ve L-metamfetamini içeren birçok aktif metaboliteye sahiptir. Selejilin, ya monoterapi rejiminde sabah ve akşam 10 mg'lik dozlarla (genelde hastalığın erken safhalanında), ya da levodopayla birlikte hastaya verilir. Kuzey Amerika' da 1989'da yapılan geniş ölçekli bir klinik deneme (DATATOP), insanlardaki sitoprotektif etkiyi, in vitro çalışmalar ve hayvanlarda yapılan çalışmalar şüpheli olduğundan, net bir şekilde ortaya koyamamıştır.

Entakapon, periferik catechol-o-metiltransferazın (COMT) tersinemez inhibitörüdür. Levodopanın her dozuyla birlikte 200 mg'lik dozda verilir. Levodopanın aktivitesini uzatır, ve dopa geçitini kan-beyin engeline karşı tuttuğu düşünülen 3-O-metildopanın sentezini azaltır. Entakapon, motilite dalgalanması olan hastalara levodopayla birlikte uygulanır (9-10 saatlik ON evresinde 1 saatten çok kazanım sağlar). Entakaponun pazarlama onayı tolkapondan hemen sonra alınmış; merkezi ve periferik COMT-I, fulminan hepatitten dolayı pazardan çekilmiştir.

Dopaminin metabolik öncüsü olan levodopa, dopaminin periferik sentezini sınırlandıran ve merkezi ulaşılabilirliğini destekleyen dopa-dekarboksilazın periferik inhibitörüyle birlikte, ilaç formülasyonlarında mevcuttur. Bu ilaç, hastalık ilerledikçe, periferik ve merkezi farmakokinetiğe bağlı olarak değişen etkisine rağmen, Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan en temel ilaçtır. Oral yolla alınan levodopa duodenumda absorbe edildiğinden, karın boşluğunu etkileyen her hangi bir faktör, gecikme süresini ve levodopaya verilen motor tepkiyi etkiler (yemeğin çokluğu, asitlilik, antikolinergik ajanlar). Duodenum ve kan-beyin engelindeki epitelial taşınmı, büyük nötr aminoasitler

(LNAA) ve 3-O-metildopa arasında paylaşılan (yukarıda belirtildiği gibi) mekanizmaya bağlı olduğundan, sindirilebilir. Plazma yarı ömrü kısadır, ve bu günde 3-4 kez alınması gerekliliğini açıklamaktadır. Etkinlik süresi 3 saati aşmaz.

PK-PD modelleri ve damar içi levodopa ya da deri alu apomorfinin kullanıldığı nadir çalışmalar, hastalık ilerledikçe, levodopanın etkinliğinin uzadığını ve azaldığını ortaya koymuştur. Levodopanın etkisi kayboldukça, doz-etki eğrisi düzleşmekte ve terapötik pencere daralmaktadır (diskinetojen doz için daha düşük bir baraj). Levodopanın merkezi farmakokinetiği, hastalık süresince dopaminerjik sinaptik mekanizmanın değişmesi yoluyla, hastalığın kendisi tarafından önemli ölçüde değiştirilmektedir. Bu durum, uygulama protokollerinde farmakokinetik problemlerden kaçınmak amacıyla, levodopanın farklı türlerini (kontrollü serbest kalma formülleri) ya da uygulama biçimlerini (sürekli terapi, parenteral uygulama, duodenal infüzyon, gün içinde birçok etkili mini-doz verilmesi) geliştirmek için yapılan farmakolojik çalışmaları ortaya çıkarmıştır. Şematik olarak, levodopa, hastalığın erken evrelerinde, günlük 300-500 mg'ı aşmayan dozlarda uygulanır (teorik temel zayıf kalmışsa da). Hastalık ilerledikçe, kısa aralıklarla daha küçük dozlar verilir ya da, düzenleyicinin yetkinliğine bağlı olarak, kontrollü serbest kalma formülasyonu faydalı olabilir. Diğer ajanların (dopaminerjik agonistler, enzim inhibitörleri) eklenmesi, teorik olarak, striatumdaki dopaminerjik reseptörlerin düzenli ve sürekli olarak uyandırılmasını sağlar. Benzer şekilde, teorik argümanlar zayıfsa da, yatmadan önce verilen kontrollü serbest kalma formülasyonları gece semptomlarını sınırlandırabilir ve erken sabah distonisini azaltabilir.

III.e.1. A Tipi Etkiler

Merkezi ve periferik dopaminerjik sinir iletimini uyaran bileşikler, tanım itibarıyla, doza bağlı ve dopaminerjik reseptörlere karşıtlık oluşturan her hangi bir maddeye (örn. nöroleptikler) karşıtlık

oluşturan, bir takım genel farmakodinamik etkileri teşvik eder. Klasik olarak, çok düşük doz antiparkinson ilaçlar verilen hastalarda klinik belirtilerin kötüleşmesi, endojen dopaminin serbest kalmasını kısıtlayan presinaptik dopaminerjik reseptörlerin (D_2 reseptörler) seçici uyarılmasıyla açıklanmaktadır. Tipik A tipi etkiler, bulantı, kusma, ve ortostatik hipertansiyondur ve geçici rejime (1 ay) günde üç kez domperidon eklenerek karşılık verilebilir (günde 30-60 mg). Bu antiemetik ilacın kan-beyin engelini geçtiği düşünülmemektedir. Doğru A tipi etkiler, *ekstrapiramidal motor* geçitlerle ilgilidir ve klinik olarak diskinezi ya da artan istemsiz hareketlerle açıklanır. Bu olgu, karmaşık bir patofizyolojik mekanizmadan kaynaklanır ve küçük birim dozları ve optimum uygulama ritimlerini belirtir. Bu komplikasyonların uzun vadede önlenmesi için dopaminerjik agonistlere tek ilaç rejiminin erken safhalarında başlaması halen klinik olarak araştırılmaktadır. Son olarak, sanısal olgu, antiparkinson ilaç kullanımından çok yaşla ve bunamayla ilgili olduğu düşünülen, dopaminerjik psikozlara neden olabilir (levodopa, en güvenilir bileşik olarak görünmektedir, bu da 70 yaş üstü hastalarda tercihli endikasyonunu açıklamaktadır). Antipsikoz ilaçları dopaminerjik psikoz durumunda garantili sonuçlar vermektedir. Tipik olmayan antipsikoz ilaçlardan klozapin güvenilir görünmektedir, Parkinson hastalarında çok düşük dozlarda bile kullanılmayan nöroleptiklerden (risperidone günde 1mg'dan az, tiaprid günde 200 mg'dan az) farklı olarak motor fonksiyonlar üzerinde etkisi yoktur. Son olarak, antikolinerjik ajanların, özellikle 65 yaş üstü hastalarda kullanımının risklerini hatırlatmakta fayda vardır. Olağan antikolinerjik etkilerden çok daha kötü olan, kavrama bozukluklarını ve akıl karışıklığını tetikleyebilirler (ağızda kuruma, uyum bozuklukları, mesane zayıflığı).

III.e.2. B Tipi Etkiler

B tipi etkilere nadiren rastlanır ancak akılda tutulmalıdır. Bu etkiler arasında, alt kol ve bacadaki ödem (bromokriptin, amantadin), livedo retiku-

laris (amantadin), diyare (tolkapon, entacapon), paroksimal hipertansiyon ve kan basıncı kontrolü düzensizliği (selejilin), narkoleptik olgu (pramipexsol), ve uykusuzluk (tüm dopaminerjik agonistler) bulunmaktadır.

III.e.3. İlaç Etkileşimleri

Antiparkinson ilaçlar, kombinasyon rejimlerinde A tipi etkilerin riskini ve yoğunluğunu katlayan, karşılıklı arttırıcı etkiye sahiptir. Genellikle konsültasyon ya da hastanede tedaviyi gerektiren daha ciddi bir sorun ise, antiparkinson ilaçlarla nöroleptikler (haloperidol, tiyridazin, benzamid) ya da diğer ilaçlar (flunarizin, sisaprid, diltiazem) arasındaki farmakodinamik etkileşime bağlı olarak gelişen *negatif etkileşimdir*. Her zaman akılda tutulmalıdır ki, henüz iyi bir kontrolden geçmiş hastalarda, depresyona karşı selektif bir serotoninin yeniden kavrama inhibitörü olan SSRI'nun tedaviye katılması durumunda, hastalığın ağırlaşması riski vardır. Aynı önlem, diltiazem, cordorone ya da buspirone reçeteye yazılırken de alınmalıdır. Son olarak, SSRI ve selejilin birleştiğinde ciddi bir serotoninik sendrom oluşabilir (karışıklık, kan basıncı kontrolünün düzensizliği, diyare).

III.f. Hastalar ve Aileler için Öneriler

Bugüne kadar Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiş ilaçların sadece semptomik faydası vardır. Tedaviden bir kaç yıl sonra, en iyi yaşam kalitesini yakalamak için, dozlar ve ilaç bileşimleri sürekli bir araştırmayla düzenli olarak kontrol edilmelidir. Bazı semptomlar ilaçlarla kontrol edilmemektedir. Levodopa bilinen en iyi ilaçtır. İlaç tedavisinin alternatifleri, uzun vade etkilerinin tespit edilmesi için araştırılmaktadır, ve bu alternatifler için farmakolojik düzenlemeler gerekmektedir.

IV. ALZHEIMER HASTALIĞI

IV.a. Arkaplan

Alzheimer hastalığı (AD), DSM IV ve NINCDS-ADRDA kriterleri tarafından net bir şekilde tanımlanan klasik başlangıç belirtileri temelinde klinik olarak tanımlanmış, bunama grubuna dahil edilen nörodejeneratif bir hastalıktır. AD, klinik belirtilerin (apraksi, agnozi) ağırlaşması ve hastanın sosyal hayatını ve aile hayatını ciddi şekilde bozan davranışsal ve psikolojik bunama semptomlarının (BPSD) hızla gelişmesi ile ilerleyerek kötüleşir. Hastalık, genellikle altıncı on yılda başlar: vakalar yaş arttıkça artmaktadır. Risk faktörleri arasında, yaş, aile hikayeleri, kardiovasküler risk faktörleri, apolipoprotein gen tipi E (APOE-4), bazı genlerin mutasyonu (presenilin 1, presenilin 2, β -amyloid öncü proteinin gen kodu (β -APP)) sıralanabilir. AD yaygınlığı, 65 yaşındakilerde %2 ve 80 yaşındakilerde %30'dur, ve yaş arttıkça vaka sayısı artar. 80 yaşındakilerde %2 olan yaygınlık, 90 yaşındakilerde (daha çok kuzey Avrupa'da olmak üzere) %6'yı bulur. Avrupa Birliği'nde 60 yaş üstü nüfusun artacağı beklentisi (1990'da %18, 2030'da %30), medikal ve siyasi yetkililerin kaygılarını ve büyük aile facialarına neden olan ve hala anlaşılammış bu hastalığın (Fransa'da hali hazırda 350.000 AD hastası vardır, 2020 yılında hasta sayısının 500.000 olması beklenmektedir. 15 üye ülkede 2010 yılında bunamadan muzdarip kişi sayısının 5.1 milyon olması beklenmektedir, 1993 yılı verilerine göre %33'lük artış söz konusudur) farmakolojik olarak araştırılmasının başlatılmasını açıklamaktadır. Hatırlatılmalıdır ki, farmakolojik araştırmaların hemen hepsi sadece AD üzerinedir, ve resmi olarak, bunamanın diğer tipleri için kabul edilmiş bir ilaç tedavisi yoktur. Buna rağmen, Cochrane veri tabanındaki 19 deneyi kapsayan inceleme- de şu sonuca varılmıştır:

Önceki sistematik incelemelerde de olduğu gibi, global derecelendirmeler ya da karşılaştırmalı

derecelendirme skalaları doğrultusunda değerlendirildiğinde, hyderginin önemli tedavi edici özellikleri olduğu saptanmıştır (deneylerin Cochrane İş Birliği istatistik yazılımındaki MV [MetaView] ölçütlerine uygun olması gerekliliği nedeniyle, burada bir önceki incelemeden daha küçük bir deney grubuna yer verilmiştir). Analiz için kullanılacak deney sayısının az olması, önemli hafifletici etkileri istatistiksel olarak tanımlayacak alt grup analizlerini kısıtlamıştır (Olin v.d. 1999).

Bir diğer Cochrane incelemesinin özeti şöyledir:

Sitidin 5'-difosfokolinin, en azından kısa vadede, davranışlar ve hafıza üzerinde olumlu etkisinin olduğuna dair kanıtlar vardır. Global kanılardan faydalanma kanıtı güçlüdür, ancak çalışmaların süresi bakımından hala kısıtlıdır. Tedavinin etkisinin se-rebrovasküler bozukluklara ek olarak kavrama bozukluğu da olan hastalarda daha homojen olduğuna dair kanıtlar vardır (Fioravanti & Yanagi 1999).

Beş çalışmayı içeren bir diğer Cochrane incelemesinin sonucu şöyledir:

Eldeki veriler, DHEA tedavisini takip eden iyileşme açısından gelişmeyi kısıtlı şekilde desteklemektedir. Bu etkiyi, ancak iyileşmenin kabataslak ölçütlerle yapılan uzun vade çalışmalar bildirmiştir. Veriler, halihazırda, DHEA tedavisinin ardından hafıza ya da bilişsel fonksiyonlarda bir gelişme olmadığını ortaya koymaktadır, buna rağmen bilişsel fonksiyonlar sadece kısa vade deneylerde ölçülmüştür (Huppert v.d. 1999)

Cochrane iş birliği tarafından ortaya konmuş bir diğer sonuç ise, rasgele şekilde yapılan deneylerden toplanan kanıtların, lesitin, nimodipinin, pirasetamin veya tirodazinin bunama yaşayan ya da bilişsel bozuklukları olan hastalarda kullanımını desteklemediğidir (Flicker & Grimley Evans 1999; Higgins & Fücker 1999; Kirchner v.d. 1999; Qizilbash v.d. 1999b).

IV.b. Patofizyoloji

Alzheimer hastalığına özgü üç histolojik özellik vardır:

1. Hipkampusta ve neokortekste yaygın nöron kaybı (apoptosis?)
2. Hücre içi protein kalıntılarının birikmesinin (tau protein) nörofibril dejenerasyona neden olması
3. Senil plak ya da amiloid plak olarak adlandırılan hücre dışı protein kalıntılarının anormal sinir uçları etrafında birikmesi (distrofik nöritis). Bu plakları oluşturan temel maddelerden biri, A β öncü proteininin (APP) sekretaz araçlı fizyolojik bölünmesinden meydana gelen 40-42 amino asitin oluşturduğu β -amiloid peptittir. Amiloid teorisine göre, A β , gen mutasyonu ya da çevresel faktörlerden dolayı toplanır ya da birikir.

Diğer patofizyolojik hipotezler patofizyolojiyi, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonunun intranöron mikrotüpler oluşturması, uyarıcı amino asit (glutamate dahil) nöronların hiperaktivitesi, serbest radikallerde artış, hücre içi kalsiyum birikimi, nöron iyon kanallarının işlevsizliği ve büyüme faktörleri, değişik sitokin interlökin (IL-1, IL-2, IL-6) yoluyla senil plaklar içindeki enflamatuar mekanizmaların aktivasyonu, tümör nekroz faktörleri (TNF), ve mikro sirkülasyon bozukluklarıyla açıklamaktadır. Tüm temel nörotransmisyon sistemleri ya hastalığın sonucu ya da nedeni olarak değişir, ve bazen, geniş ölçekli klinik belirtileri açıklayan şekilde hastalığın daha erken safhasında değişir. Lezyonlar, en erken ve en yoğun şekilde, Meynert nucleus basalisindeki kolinerjik nöronlarda görülür. Bu AD kolinerjik teorisinin temelidir: post-sinaptik kolinerjik reseptörlerin sağlam kalması, kolinerjik nörotransmisyonun düzeltilmesini amaçlayan farmakolojik çalışmaları teşvik etmiştir. BPSD'ye ilaç yaklaşımı diğer nörotransmisyon sistemlerini hedeflemektedir (dopamin, serotonin, GABA).

IV.c. Tedavi Prensipleri

IV.c.1. Nörositoproteksiyon

Net ve kolay ulaşılabilir AD işaretleyicilerinin kıstlı olması, ilaçların hastalığın seyri üzerine etkisini göstermeyi güçleştirmektedir. Buna ek olarak, ideal bir sitoprotektör, teorik olarak, yukarıda belirtilen patofizyolojik mekanizmalara karşı, yani hastalığın ilerlemesini engelleyici özellikte olmalıdır. Bugüne kadar, ya geliştirme sürecindeki teknik aksaklıklar ya da klinik olarak belgelenmiş kanıtlar edinilmesindeki güçlükler nedeniyle, varolan ilaçlar bu hedefe ulaşmamıştır. Bununla birlikte, sanayi politikalarına bağlı sorunlar nedeniyle, bazı ürünlerin geliştirilmesi, klinik çalışmalarının sonuçlanması aşamasında durdurulmuştur (propentofillin); diğerleri onay başvurusu sürecinde geri çekilmiş (S12024, selejilin, EgB761, SB202026, nimodipin) ya da riskler dolayısıyla bırakılmıştır (metrifonate). Dolayısıyla, bu bölüm hayvan farmakolojisi ve hücresel farmakolojiyi konu alan prospektif bir bölümdür (β -amiloid proteine karşı bağışıklık, sekretaz inhibitörler, tau proteini antifosforilasyon ajanları, antiapoptosis ajanlar, v.b.). Bu bölüm, nörofarmakolojideki patofizyolojik teorilerle terapötikler arasındaki tipik ilişkiyi ortaya koymaktadır. Son olarak, ulusal ve Avrupa'daki düzenlemelere uygun bir şekilde, epidemiyolojik veriler temelinde AD gelişim riskini azaltan ve sitoprotektif ilaç niteliğinde olmayan maddeler önerilecektir (şarap, bira, östrojen, steroid olmayan teşvik karşıtı ilaçlar).

IV.c.2. Semptomik Tedavi

Nizami bir bakışla, AD bilişsel fonksiyonlara dair bir hastalıktır. Sonuç olarak, mevcut ilaçlar, Folstein MiniMental Skor (MMS = 10-20) temelinde tanımlanan AD üzerinde hafif azaltıcı etki yapmaktadır. Bununla birlikte, bu antikolinesteraz ajanların etkinlik modu, bilişsel fonksiyonlar merkezli kolinerjik AD hipotezlerinin terapötik sonucudur. Risperidon (günde 0.5 mg) ve tiaprid (günde 200

mg) vasıtasıyla ajitasyonun ve endişenin engellenmesi istisnası dışında, AD'nin diğer semptomlarının, özellikle BPSD'nin tedavisinde kullanılan ilaç terapisi, kanıtlanmış bir tedavi olarak yorumlanmamalı ve terapötik deneyime bağlı kalınmalıdır.

IV.c.3. Medikososyal Bakım

Bunamış bir hastanın bakımı ailesi için katlanılması güç bir yükürdür. Bu yükü hafifletmek için, asıl bakıcıya psikolojik destek sağlayan ve kurumsallaşma aşamasını olabildiğince geciktiren medikososyal bakım tasarlanabilir. Benzer şekilde, ilaç terapisi dışında, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek için tüm kaynaklar kullanılmalıdır.

IV.d. Terapötik Faydalar

IV.d.1. Başlangıç Yorumları

Kullanılabilecek ilaç sayısı azsa da, tanıyı koyan kişi hastalığın ilerleme derecesine göre bir tercih yapabilir. Takrin pazar onayı alan ilk bileşiktir, ve bunu donezepil ve rivastigmin takip etmiştir. Bu bileşikler, genellikle Bilişsel Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Skalası (ADAS-cog) temelinde yapılan spesifik protokollerle test edilen asetilkolinesterazlardır. Bu testler, homojen test prosedürlerinin kullanıldığı anti-Alzheimer ilaçların geliştirilmesi için hazırlanmış bir rehber olmuştur.

IV.d.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörler

Takrin, bu sınıfa dahil diğer bileşikler gibi, MMSE skoru 10 ile 26 arasında değişen hastalara uygulanmaktadır. Klinik deneylerle belirlenen maksimum doz (40 mg q.i.d.) bilişsel kusurlar üzerinde de olumlu etki göstermiştir. Hastanın yaşam kalitesi artmakla birlikte, belirgin bir fark görünmemektedir. İlacın etkililiği doza bağlı olduğundan, takrin, maksimum doza (günlük 160 mg) aşamalı olarak artan dozlarda verilmelidir. Transaminaz düzeyinin

artma riskine karşı, karaciğer enzimleri düzenli olarak gözetilmelidir, ancak klinik pratikte farmakovijilans belirgin bir problem değildir.

İkinci seri bir antikolinesteraz olan donezepil, teorik olarak, periferik kolinerjik sistem üzerinde daha az etkilidir. Farmakokinetik özellikleri günlük dozun bir seferde verilmesine izin vermektedir. 1100'den fazla denekle gerçekleştirilen üç klinik deneyde etkililiği gösterilmiştir. Hastaların %80'i, altı ay içinde gelişme göstermiş ya da durumunu sabitlemiştir. Uzun vade çalışmalar, başlangıçtaki terapötik etkinin iki yıl sürdürülebileceğini göstermiştir.

Rivastigmin, hipokampus ve korteks için seçicidir. Başlangıç dozu günlük 5 mg'dır. 6 ila 12 mg'lik doz aralığında etkili olduğu gösterilmiştir. Başlangıç dozu 1.5 mg b.i.d. olup 12 mg'a ulaşılana kadar iki haftada bir aşamalı olarak artırılır.

Halihazırda onay sürecinde bulunan ilaçlar arasında galantamin bulunmaktadır, ve diğer selektif ve tersinebilen asetilkolinesteraz inhibitörler ve nikotik reseptör modülatör geliştirilme aşamasındadır. Şimdiye kadar bildirilmiş bir karaciğer toksikliği yoktur. Amantadinin bir türevi olan memantin yıllardır bilinmektedir. Bu, kompetitif olmayan bir NMDA reseptör agonistidir (potansiyel olarak vasküler bunamada uygulanır).

IV.d.3. Alzheimer Hastalığı için Onaylanmamış İlaçlar

Klinik gerçeklik ve antikolinesteraz ajanların hedeflenen endikasyonlarıyla yüzleşildiğinde, Alzheimer hastaları için önerilebilecek birçok başka ilaç vardır.

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) senil plakta gözlenen fokal enflamatuar nedenle kullanılır. Epidemiyolojik çalışmalar çok çeşitlidir, ancak bu çalışmalar genellikle NSAID'nin etkisini onaylar nitelikte argümanlar ileri sürmüşler-

dir. Şüpheli koruyucu etkinin etkinlik mekanizması bir tartışma konusudur.

Epidemiyolojik çalışmalar östrojen kullanımını mümkün kılmıştır. Östrojenin farmakodinamik özellikleri, özellikle sitoprotektif etkilerinin temelinde, birçok etkinlik mekanizması sunmaktadır.

Serbest radikallerin ve nörodejeneratif hastalıkların etiolojisindeki oksidatif stresin rolü hararetili bir tartışma konusudur. Temel bileşikler A, C, ve E vitaminlerini içerebilir ve selejilin (MAOI-B) içerecek biçimde kullanılabilir. Büyük ölçekli güncel bir çalışma, E vitamini ve selejilin verilen hastalarda hastalığın ilerlemesinin yavaşladığını bildirmiştir.

Nootropikler biliş kuvvetlendirici olarak bilinen bileşiklerin heterojen grubunu kapsar. Kabul edilebilirliği genellikle yüksektir. AD tedavisindeki görece rolleri belirlenmelidir, ancak erken safhada hafif bilişsel bozukluk (MCD) için etkin olması muhtemeldir.

Psikotropikler, endişe, depresyon, ve davranışsal bozuklukların iyileştirilmesinde etkili olabilir. AD tedavisine psikotropiklerin katkısı tartışmalıdır, ve birçok grup her eşlik eden bozukluk için uzlaşmış ifadeler üzerinde çalışmaktadır. AD'ye eşlik eden hastalıklar sıklıkla görülmektedir; birçok durum gözlenmiştir.

AD tedavisiyle ilgili Cochrane veri tabanında bulunan incelemeler şöyle özetlenebilir: Yedi deneyin sağladığı kanıtlar yüksek doz rivastigminin biliş ve günlük aktiviteler üzerinde hafif bir etkisinin olduğu, ancak, hafiften ağıra AD hastaları için klinik global kanıya dayanmamaktadır. Yan etkilere bağlı çekilme vakaları kayda değerdir. Düşük doz rivastigmin klinik global kanı için önemli faydalar göstermektedir, ancak biliş ve günlük aktiviteler üzerinde çok sınırlı bir etkisi vardır. Yan etkilere bağlı çekilme oranı kayda değer değildir (Birks v.d. 1999b). Nikotin, takrin, tiyamin, ya da donepezilin Alzheimer hastalığının tedavisinde faydalı olduğu-

na dair güvenilir bir kanıt yoktur. (Birks & Melzer 1999c; Lopez- Arrieta v.d. 1999; Qizilbash v.d. 1999; Rodriguez- Martan v.d. 1999). Selejilinin, Alzheimer hastaları üzerinde faydalı bir etkisi olduğuna dair umut verici kanıtlar varsa da, henüz, pratikte rutin şekilde kullanılmasını önerebilecek kadar kanıt yoktur (Birks& Fükes 1999a).

IV.e. Terapötik Riskler

IV.e.1. Altyapı

Genel olarak, ilaçların yan etkileri Alzheimer hastaları ve onların bakıcıları üzerinde çok zararlı bir etki yapar. Klinik deneylerden edinilen veriler, çoklu terapiden ve çoklu karışımların parazit etkisinden kaynaklanan problemlere vurgu yapmaktadır. Nedsellik bağının oluşturulması bazen güçtür.

IV.e.2. A Tipi ve B Tipi Etkiler

Antikolinesteraz ajan kullanımına bağlı geniş yan etki spektrumu (kalp, kan damarları, ciğerler, gastrointestinal bölge, mesane, beyin ve gözü içeren), kolinerjik sistemlerin merkezi ve periferik uyarımının çoklu etkisinden kaynaklanmaktadır. Genel periferik etkiler arasında, bulantı, kusma, diyare, tükürük salgısının artması, terleme, gözyaşı salgılama, göz bebeğinin ufalması, astım, bradikardi, kan basıncı düzensizlikleri sayılabilir. Merkezi etkiler arasında anksiyete, kabus görme, endişe, ve konvülsiyon vardır. Tüm AD ilaçlarına mahsus bu etkiler dışında, takrin adale ağrısı, baş dönmesi, deride kızanklık ve anoreksiye teşvik edebilir. Takrinin esas yan etkisi, tüm uygulanan hastaların %30'unda gözlenen serum transaminazını arttırmasıdır. Çoğunlukla asemptomik olan bu transaminazı yükseltme etkisi tedavinin ilk sekiz haftasında gerçekleşir ve tedavinin bitiminden sonra normal düzeyine ulaşır. Serum düzeyleri, doz azaltımı ve terapinin bölünmesi hallerinde sıkı bir protokol izlenerek düzenli bir şekilde gözetilmelidir.

Donezepilin daha merkezi bir etkinliği vardır. Asteni ve senkopol sıkıntı bildirilmiştir. Rivastigmin kullanımının, anjina pektoris, kilo kaybı, baş ağrısı, tat kaybı ve uykusuzluğa neden olduğu bildirilmiştir. Geliştirilme aşamasındaki ilaçların da deneylere katılan hasta sayısı arttıkça ayrıntılandırılan yan etkileri bulunmaktadır.

IV.e.3. Etkileşimler

Tüm antikolinesteraz ajanlar antikolinerjiklerle ve kolinomimetiklerle etkileşir. Takrin; terofilin, simeditin ve ibuprofen ile etkileşir, ve bradikardiyi teşvik eden ajanların gücünü artırıcı bir etki yaptığı bilinmektedir.

IV.f. Aileler ve Hastalar için Öneriler

Bunamış hastaların bakımı aileler ve bakıcılar için ağır bir yüküdür. Terapötik yönetim kullanılabilir tüm ilaçları, medikososyal ve kurumsal araçları içermelidir. Bakım için oluşturulacak başarılı bir çevrenin en önemli aracı iletişimidir. Bu anlayış çerçevesinde, Avrupa Alzheimer ile Savaş Derneği (EACH) faydalı bir inisiyatifdir. Bakıcılar, web sitesine danışmak isteyebilirler, <http://each.be/>. İlaç tedavisi için, ilaç dışı terapötik tedaviyle güçlendirilebilecek, antikolinesteraz ajanlarının gerçek terapötik etkililiğini hatırlatmakta fayda vardır.

V. MİGREN

V.a. Arkaplan

Genel nüfus içinde yetişkinlerde migren yaygınlığı, kadınlarda üç katına çıkmakla beraber, %10 olarak hesaplanmıştır. Klasik olarak, migren, değişen sıklıklarla nükseden tek taraflı baş ağrısı olarak tanımlanır ve sindirim bölgesindeki rahatsızlıklar ve fonofobi ve fotofobiyle, bazen de başlangıçta

görülen geçici nörolojik sinyallerle (aura) ilgilidir. Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu (IHS) 1998 yılında migren hastası tanımında uzlaşa sağlamak için tanı kriterlerini ortaya koymuştur.

V.b. Patofizyoloji

Migrenin patofizyolojisi bütünüyle açıklanmıştır, ancak vazomotor olgular (baş boşluğu içindeki damarların vazodilatasyonu, aura durumunda olası vazokonstriksiyonu) içerdiği ve Moskowitz modeline göre, trigeminavasküler sistemdeki aksonal bir tepki olduğu da bilinmektedir. Yeni formüle edilmiş teorilerin, migren ve mikroemboli arasında, oval boşluğun sürekli geçirgenliği dolayısıyla, menenjeal bir etken ya da nedensel bir ilişki olduğunu öne sürmelerine rağmen, genel olarak, trigeminal sinir ve nörotransmitter serotonin, norepinefrin ve dopamin katılımı kabul edilmektedir. Her durumda, migren ağrıları, potansiyel ilaç hedefleri arz eden, karmaşık nörovasküler ve biyokimyasal vakaların aşamalarını içerir (Bu durum, tedavi için önerilen ilaç spektrumunun genişliğini açıklar.). Proenflamatuar araçlar olarak da adlandırılan, P maddesi, kalsitonin genine bağlı peptid (CGPR), prostaglandinler, histamin ve nitrojen oksit gibi çeşitli maddeler bu ilaçlara dahildir. Serotoninin merkezi rolünden uzun yıllardır şüphe duyulmakla birlikte, spesifik serotonin reseptörlerinin belirli agonistlerinin etkililiği desteklenmektedir (5-hidroksitriptamin; 5HT_{1B/1D}). Bu agonistler arasında bulunan triptanlar bazı yazarlara göre kümelenmiş baş ağrılarında endikedir.

V.c. Tedavi Prensipleri

Migren ağrısı için çeşitli bileşik grupları önerilebilir. Bu gruplar, akut epizotlar için endike olanlar ve önleyici nitelikte olanlar şeklinde ikiye ayrılabilir.

V.c.1. Akut Tedavi

Hedef, klinik belirtilerin yoğunluğunun azaltılması ya da bastırılmasını, ya da ilerlemesini engellemeyi sağlamaktır. Çok çeşitli etkinlik mekanizmaları, migren ağrısının karmaşık patofizyolojisine bağlanmaktadır. Şematik olarak iki etkinlik mekanizması belirtilmiştir:

V.c.1. Siklo-oksijenaz inhibisyon. Siklo-oksijenaz inhibisyonu nörojenik enflamasyonu ve prostaglandinlerin devir düzeyini azaltır. Bu, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların ve aspirinin etkinlik mekanizmasıdır. Parasetamolün etkinlik modu bu kadar net değildir (prostaglandin spinal kordun arka borusunun nosiseptörlerinde inhibisyonunu ve nosisepsiyonda supraspinal yapıların etkinliğini içermektedir).

V.c.1. Serotonerjik ve Adrenerjik Reseptörlerin Etkinliği. Ligand-reseptör etkileşimi baş ağrısı sırasında oluşan anormal vasküler etkinliği düzeltir. Uyarılmış vazokonstriksiyon $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, α_1 ve α_2 reseptörleri tarafından hafifletilir. Akut tedavi için yeni bir farmakolojik sınıf olan triptanlar $5HT_{1B/1D}$ reseptörleri uyarak etkinliğe geçer.

V.c.2. Önleyici Tedavi

Hedef, gelecekteki akut epizotları önlemek ya da sıklığını azaltmaktır. Yalnız verildiklerinde, eğer hasta her ay bir ya da ikiden çok epizot yaşıyorsa, sosyal, mesleki, ve ailevi sonuçlar önleyici bir tedaviye başlama kararının alınması için ön sırada yer alsa da, bu ilaçlar önerilebilir. Kişisel düzeyde risk faktörlerinin (yorgunluk, seyahat, stres, sigara, alkol, bazı yiyecekler, sıcak havaya maruz kalma, heyecan) olabildiğince önlenmesi de önemlidir. Önleyici tedavide kullanılan ilaçların etkinlik mekanizması büyük bir çeşitlilik gösterir ve kanıta dayalı tıp prensiplerine göre, çok azı kanıtlanmış profilaktik etkiye sahiptir. Şematik olarak, amin antagonistler ve NSAID kullanılır.

V.d. Terapötik Faydalar

V.d.1. Başlangıç Yorumları

Migren ağrısı için geliştirilmiş ilaçlar semptomları gidermeyi amaçlamaktadır, ve henüz tanılanmamış nedenlere karşı geliştirilmemiştir. İki gözlem arasından çarpıcı olan şudur: Birincisi, ağrı kavramına etkisi (örn. ağrı tedavisi bölümündeki analjeziklere bakınız), ikincisi patofizyolojik prensipler, yetersiz tanımlanmıştır.

V.d.2. Spesifik Olmayan Tedaviler

Analjezik etkisi dolayısıyla NSAID kullanılır. Sadece eski ve sayıca az klinik deney yapılmıştır. Tüm çalışmalar, NSAID'nin en az referans ürünler kadar etkili olduğunu göstermiştir. İbuprofen ve diklofenak bu endikasyonlar nedeniyle en çok kullanılan ilaçlardır. Sindirim bölgesini rahatlatmak için, metoklopiramidle beraber aspirin verilmektedir. Hastaların kendi tedavilerini gerçekleştirmeleri de yaygındır. Etkiliği plasebo karşısında, günde 1 gr ile kanıtlanmıştır. Güncel klinik deneylerde, kıyaslamalı tedavi ya da ek tedavi olarak parasetamol kullanılmıştır. Parasetamolün gerçek analjezik etkisi günde 1 gr ile ampirik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Kodein ve dekstropropoksifen gibi uyuşturucu analjezikler, genellikle, yukarıda sayılan ilaçlarla birlikte verilir. Bazı hastalarda gözlenen faydalı etkisine rağmen, akut epizotlar üzerindeki etkisini gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Birçok farklı formülasyonda noramidofrin vardır. Bu ilacın etkili olduğu varsayılmakla birlikte, istisnai olarak, akut agranülositoza neden olabilir.

V.d.3. Spesifik Tedavi

Migrenin spesifik tedavisinde ergot türevleri ve triptanlar kullanılır. Her ikisi de $5HT_{1B/1D}$ serotonerjik agonistlerdir. Halihazırda tanınan iyi metodolojinin gereklerine uymayan eski klinik çalışmalarda,

dihidroergotamin (DHE) ve ergotamin tartarata etkililiği gösterilmiştir. Ergotamin tartarata için önerilen doz, günde 6 mg ya da haftada 10 mg'ı aşmamak kaydıyla, günde 1-2 mg'dır. Biyolojik ulaşabilirliği düşük olan DHE, ancak parenteral uygulamadan sonra etkilidir (deri altı, kas içi, damar içi ya da geniz spreyi uygulamaları). Önerilen doz, günde 1-2 mg'dır. Sumatriptan, genişleyen triptanlar farmakolojik sınıfının temel bileşimidir ve hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Teorik olarak, triptanlar, aura zamanında verilmemelidir (nörolojik sinyallerin ağırlaşması ve vazokonstriksiyon kuvvetlendiğinde).

Sumatriptan özellikle bir antimigren olarak üretilmiştir. Enjekte edilebilir sumatriptanın, iki saatteki etkisinin, enjekte edilebilir DHE'den fazla olduğu; ancak, tekrarlanma oranının (%30-40) DHE'nin tekrarlanma oranından yüksek olduğu gösterilmiştir. Enjekte edilebilir formülasyonlarda, etkililik daha iyi olur ve gecikme süresi daha kısadır. Enjekte edilebilir formülasyonlar ve geniz spreyleri, bulantı ve kusma sorunu olan hastalar için geliştirilmiştir. 2.5 mg zolmitriptan verildiğinde hastaların %65'inde baş ağrısının iki saat içinde geçtiği görülmüştür. Tekrarlanma oranı sumatriptanın tekrarlanma oranıyla aynıdır (%31). Naratriptan da 2.5 mg dozunda verilir. Maksimum günlük doz 5 mg'dır. Hastaların %65'inde ağrı 4 saat içinde geçmiştir. Sumatriptan ve zolmitriptanda olduğu gibi, yinelenme oranı %27'dir.

Avrupa'da bazı triptanların pazar onayı alınmıştır (elcetriptan, nizatriptan), diğerlerinin klinik geliştirilmesi ise halen devam etmektedir (avitriptan, frovatriptan).

V.d.4. Adjuvan İlaçlar

Sindirim bölgesi emilimini arttırmak için ergotamin tartarata birlikte kafein kullanılır. Ancak, kafein baş başına bir antimigren etkisine sahiptir. Antiemetikler, migrene eşlik eden bulantı ve kusmayı azaltmakta kullanılır. Metoklopramid, migrenin

akut epizodu sırasında meydana gelen mide paralizisini azaltarak, ergotamin, parasetamol ve aspirinin sindirim emilimini artırır. Anksiyolitikler, anksiyeteyi azaltmakta kullanılabilir, fakat, her antimigren ajanıyla beraber kullanılmalıdır.

V.d.5. Önleyici Tedavi

Aralarında, propranolol, timolol, metoprolol ve atenolol bulunduğu belirli β -blokerlerin antimigren etkisinin olduğu gösterilmiştir. Faydalı etki, farklı ilaçlarda selektif β -reseptörlerden bağımsız olarak, karşılaştırılabilir görünmektedir. Metiserjit, lizerjik asitin bir türevidir, ve antiserotonin ve antivazokonstriktör etkisinin olduğu bilinmektedir. Günlük doz 5 mg'dır, ve tedavisi güç migren için kullanılır. Öncelikle bir α -adrenerjik agonist olan indoramin günde 50 mg dozunda alındığında, antihistamin ve antidopamin özelliklere sahiptir. Oksetoron, antiserotonin, antihistamin ve α -adrenolitik özelliklere sahiptir. Günlük doz 120-180 mg'dır. Merkezi etkinlik gösteren bir antihipertansiyon ajanı (α_2 adrenerjik agonist) olan klonidin β -blokerlerden daha az etkili olmasına rağmen, antimigren ilacı olarak kabul edilmiştir. Flunarizin, kanıtlanmış antimigren etkisine sahip tek kalsiyum antagonistidir. Klasik olarak baş dönmesi sendromu için kullanılan bu ilaç, ikinci bir amaçla önleyici tedavide de kullanılabilir. Birer NSAID olan tolfenamik ve naproksen de hafif de olsa önleyici etkisinin olduğu kanıtlanmıştır.

V.e. Terapötik Riskler

V.e.1. İlaç Teşvikli Baş Ağrısı

Belirli klinik koşullarla, bazı ilaçlar baş ağrısını tetikler. İlaç teşvikli baş ağrıları, migren tanısı konmadan önce ortadan kaldırılmalıdır. İlaç teşvikli baş ağrıları, hipertansiyon (epinefrin, norepinefrin, amfetaminler), vazodilatör (nitrat türevleri), biyokimyasal etkiler (MAOI, histamin, NSAID) ve intrakranial hipertansiyondan (genel anestetikler,

antibiyotikler) kaynaklanabilir. Tetiklenen baş ağrısı geri dönme olgusunu içerir ve analjezikler ve antimigren ilaçlarının aşırı dozda alınması halinde ortaya çıkar (dönüştürülmüş migren).

V.e.2. A Tipi Etkiler

Bu ilaçların yan etkileri zararsızdır ve farmakolojik özelliklerinden kaynaklanır, ancak terapötik düzenlemeler gerektirebilir. Nörosensörlerde kronik toksikasyon bozuklukları görülebilmekle birlikte, günde bir kez önerilen dozda alınan NSAID, aspirin gibi, gayet iyi şekilde tolere edilebilir (sindirim şikayeti %2-10). Toksik dozlara (bir dozda 10-15 gr) bağlı olarak gelişen istisnai hepatik bozukluklar dışında, parasetamol iyi bir şekilde tolere edilir. Yan etkilerin spektrumunu, eşlik eden ilaçların varlığı durumunda genişleyebilir (kodein alımında bulantı, uyku, ve kabızlık; dekstropopokfen alımında sindirim bozuklukları; kafein alımında taşikardi ve anksiyete).

Ergotamin, çoğunlukla, bulantı ve kusmaya yol açar. Yüksek doz durumunda akut ergotizm görülmesi istisnaidir, ve akut periferik iskemiye yol açar. Makrolidlerle etkileşim olması halinde, sitokrom P450 sistem etkilenebilir, ve akut ergotizme neden olabilir. Bazı ilaçlar (DHE) alışkanlık yapıcıdır, bu nedenle verilen doza ve tedavi süresine sıkı şekilde bağlı kalmayı gerektirir. Triptan sınıfın değişik üyelerinin, sumatriptanın çoğunlukla göğüs sıkışmasına neden olması dışında, birbirine benzer yan etkileri vardır. Bulantı, kusma, yorgunluk ve baş dönmesi sıklıkla bildirilmiştir. Triptanlar, aura migrende kontrendikedir (muhtemel olarak aşırı şekilde).

Önleyici tedavi için, β -blokerlerin yan etkileri kendi sınıfı için klasiktir: bradikardi, bronşiyospazm, hipotansiyon, kabus görme ve depresyon. İndoramin, nöropsikiyatrik etkileri (sedasyon, asteni) ve kardiyovasküler bozuklukları (hipotansiyon) tetikler. Flunarizin Parkinsonlu hastalarda ve depresyon hastalarında kesinlikle kontrendikedir.

V.e.3. B Tipi Etkiler

B tipi etkiler bu ilaçların farmakolojik özelliklerine bağlı değildir. Ciddi yan etkiler olabilir. Aspirin ve parasetamol için, metilserjid için özellikle retroperitoneal bölgede fibrosis riski taşıyan, alerjik deri ve karaciğer tepkileri, ve saf analjeziklerle NSAID için aşırı hassaslık tepkisi bildirilmiştir.

V.e.4. İlaç Etkileşimleri

Klasik ergotamin-makrolid etkileşimi dışında, akut vazokonstriksiyon riski oluşturan, DHE-triptan etkileşimine dikkat çekilmiştir (bu, uzun vade önleyici tedavi gören hastalarda akut tedaviyle ilgili önemli bir sorundur).

V.f. Hastalar ve Aileleri için Öneriler

Migren, toplumsal olarak çok sorun yaratan bir hastalık olarak kabul edilmediğinden, hastalar, sağlık bakımına karşı bir set oluşturarak kendilerini izole etme eğilimi göstermektedirler. Kişsel tedaviye yönelen hastalara, tedavi şemalarına uymaları (doz ve süre), akut epizotları tek bir ilaçla halletmeleri tavsiye edilmelidir.

VI. İNME

VI.a. Arkaplan

İnme, sadece farmakoloji için değil genel toplum için de tüm halkla ilgili ciddi bir sorundur. İnme hastalar ve aileleri için artan hastane masrafları ve prematüre ölüm dolayısıyla, psikolojik ve fiziksel acı verir. Her yıl, ABD'de ve Avrupa'da 500.000 kişi inmeden mağdur olmaktadır. İnme, ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır, ve 55 yaş altı genç kişilerde (34/100.000 yaygınlıkla), özellikle erkekler de görülebilir. İnmenin ABD'ye maliyeti 40 milyon dolardır; Avrupa için de euro cinsinden hesaplan-

bilecek aynı miktardadır. En azından bu nedenle, tartışmamızı, iskemik inmeyle sınırlandırıp, serebral kardiovasküler hastalığa (vasküler bunama ve akut serebral kan kaybı dahil) değinmeyeceğiz, ancak bu sırada, nörolojik bilimlerden edinilen bilgiyle (epidemiyoloji, patofizyoloji) bugün kullanılabilen tedavi araçları arasında büyük bir örtüşme olduğunu da vurgulayacağız. Cochrane veri tabanında vasküler bunamayla ilgili olarak yapılmış tek çalışmanın incelenmesi sonucunda:

Vasküler bunama tanısı koyulmuş hastalarda aspirinin tedavi edici etkisiyle ilgili kanıtlar çok kısıtlıdır. Aspirinin biliş ve buna ek olarak davranışlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek için ileri araştırmalar yapılması gereklidir. Hali hazırda, aspirinin bunamada kullanımına dair diğer kuşku-ları kaldıracak kanıt sunmak olanaklı değildir. (Williams v.d. 1999).

Geçen 20 yılda, çeşitli klinik deneyler sonucunda, hipoksi-iskemiye eşlik eden fizyolojik olayların arasından birçok biyolojik hedef tanımlanmıştır. Bu deneylerin neredeyse bütünüyle başarısızlıkla sonuçlanması nihilizme ve kadercilığe yol açmıştır (inmeyle ilgili düşüncelerin evrimini bilmek isteyen okurlar, referans bölümünde belirtilen seçilmiş makalelere bakabilirler). Beş yeni görüş biraz umut verici niteliktedir: (1) epidemiyolojik çalışmalar tedaviye cevap vermeye elverişli risk faktörlerini tanımlamıştır (hipertansiyon, sigara, diyabet, hiperkolesterol, alkolizm, oral gebelik kontrolü); (2) inme birimlerinin geliştirilmesi, en azından dört ayrı nedenden (bakıma ulaşmanın hızlanması, nörolojik uzmanlık ve tanısız doğruluk, eşzamanlı tanı ve terapötik bakım, klinik araştırma) ölümü ve hastalıklılığın akut aşamasını %30 azaltmayı sağlamıştır; (3) geniş çok merkezli uluslararası deneyler ikincil önlemler üzerine yoğunlaşmıştır; (4) ağır semptomik karotid stenozun cerrahi tedavisindeki gelişmeler, 1991 yılında yapılan NASCET çalışmasına göre, operasyon geçirmiş 100 hastanın aynı taraflı damar

tıkanıklığını 2 yıl için engellemiştir; (5) inme söz konusu olduğunda acil yardımın antihipertensif tedavinin sürmesini sağlanmaktaki önemi, antihipertensiflerde aşırı hızlı hareketlerin yarattığı tehlikeden kaçınılması, solunum fonksiyonlarının etkinliğinin sağlanması, ateşin ve kan şekerinin kontrol edilmesi, fizyoterapiye erken başlanması ve tromboflebitin önlenmesi konusunda halkın ve hekimlerin eğitilmesidir.

VI.b. Patofizyoloji

Akut iskemiden hücre ölümüne doğru işleyen biyolojik mekanizmalar hayvan modellerinde mükemmel olarak (dört Pulsinelli damarının okü-lasyonu, orta serebral arterinin okü-lasyonu, fotorobotik lezyon), insanlarda da fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Serebral hipoksi-iskemi birbirini izleyen olayların aşamalarını tetikler. Bu nedenle, zaman çok önemli bir unsurdur. Terapötik pencere, insanlarda, olayın başlangıcından sonra 6 saatten kısadır. Şematik olarak, iskemik beş temel olayda tetikleyicidir: (1) programlanmış apoptoz; (2) enerji dengesizliği (membran paraliz); (3) kitlesel nörotransmitter salınımı (glutamate); (4) arakidonik asit üretimine bağlı enflamatuar tepki (serbest radikallerin bir kaynağı); (5) reperfüzyon olgusuna bağlı endojen tromboliz. Örneğin, hücre içi kalsiyumun dışarı verilmesi, membran veya sitoskeleton lezyon gibi her bir olayın zaman aralığı bilinmektedir. Lezyonların aşamalı olarak yayılması, bozulmamış hücrelerin felç olduğu aracı alanların (bu nedenle iyileşmeye yardımcıdır), beynin bazı anatomik yapılarının selektif savunmasızlığı dolayısıyla daha hızlı ölümünün (striatum, hipokampus), ve son olarak yoğunlaşılacak belirleyici faktörlerin (Ph, glikoz, laktat, kalpain, cfos, HIF-1, gelsolin) önemini vurgulamaktadır. Bu reaksiyonlar akut aşamadan sonra sürebilir.

VI.c. Tedavi Prensipleri**VI.c.1. Tromboliz**

İnme mağdurlarına uygulanacak ilk terapötik stratejisi, iskemi-hipoksinin kaynağına müdahale etmek, yani, embolüsü kesintiye uğratmaktır. 1996 yılında ortaya çıkan bu yaklaşım, bir doku plazminojen aktivatör olan alteplazın ortaya çıkmasıyla, ilk klinik sinyallerin belirmesinin ardından üç saat içinde uygulanmak üzere geliştirilmiştir (teorik olarak geçici aşamada). Bir dizi büyük ölçekli deney (ör-

nekleyici metodolojinin kullanıldığı), kan kaybına bağlı ölüm üzerinde yoğunlaşmıştır.

VI.c.2. Antitrombotikler

Heparin ve heparinoid kullanımı, büyük ve küçük damarlarda trombo yayılımını inhibe etmeyi, ve arterial (ve damarsal) re-embolizasyonu önlemeyi amaçlamaktadır. En azından şimdiye kadar bu yaklaşımı kullanan bir klinisyen yoktur.

Tablo 10.6 Nörositoprotektörler

1. Kalsiyum agonistler	Nimodipin Darodipin Zikonotid	
2. Glutamatetik antagonistler	NMDA reseptörler Glisin AMPA reseptör Serbest kalma	MK 802 Dekstrometorfan Aptinajel Renorakemide Magnezyum iyon Likostinel GV 150 526 A GYKI 52466 Fosfenitoin Lifarizine Sipatrijin Lubeluzol
1. Anti serbest- 2. radikal agonistler	Tirilazed (12 aminosteroid) Nitrojenler	
4. Opioid agonistler	Nalokson, Nalmefen	
5. Gangliositler	GM1; Siagosit (günde 100-200 mg)	
6. Diğerleri	IL 1 Antagonistler (IL1-ra) Anti- CAM11 (Eulimobad) NO sentetaz inhibitörler Ksantin oksidaz inhibitörler (EPCK1-LY178002) Sitisolin Apoptoz inhibitörler	- antikaspaza - gelsolin

*Read v.d. 1999'dan alınmıştır

VI.c.3. Antiplatelet Ajanlar

Deneysel temellerin görece kısıtlı olmasına rağmen, antiplatelet ajanların görevi, enfarksiyonu en aza indirmek, ve trombo yayılımını kısıtlandırmak kaydıyla inmenin erken yinelemesini engellemektir. Yoğunlukla aspirin (günde 160 mg) üzerinde çalışılmaktadır.

VI.c.4. Nörositoproteksiyon

Nörositoproteksiyon kavramı araştırmanın ilgi alanında kalmaktadır. Amacı, doku zedelenmesine ve ikincil hücre ölümüne yol açan nörokimyasal aşamaları bloke ederek beyin kendine özgü savunmasızlığını azaltmaktır. Burada uygulanan mantık, advers etkisi olmayan ve hücre ölümüne neden olan tepki zincirini engelleme kapasitesine sahip bir ajan uygulamaktır (örn. Kan kaybı). Çoğu araştırma aşamasında bulunan uzun bir aday ilaç listesi vardır. En çok çalışılan maddeler kalsiyum ve glutamat antagonistlerdir. Terapötik sonuçlar, az ya da çok, inandırıcıdır. Tablo 10.6, Read v.d.nin (1999) incelemelerinden alınan araştırma dinamiklerini göstermektedir. Önceleri vazodilatör ya da beyin oksinejeratörleri diye adlandırılan ve advers etkisi olmayan daha eski ilaçlar, hala araştırılmaktadır (örn. Pirasetam ve almitrin-rubazin).

VI.c.5. Özet

Akut aşamanın farmakolojisi inme sonrası peyriyodun farmakolojisinden ayrılmalıdır. Terapötik kanşılar düşünülmalıdır. Önerilen ikincil önlemin gösterdiği gibi (embolijenik kardiopatik hastalarda antikoagulanlar, ateroskleroz durumunda antiplatelet ajanlar) beyin enfarksiyonu homojen bir olgu değildir. Akut aşamada, günde 160 mg aspirin verilmektedir. Birleşik terapiler (antikonvülsivantlar) ve başlangıçtaki olaydan sonra oluşan durumlar (depresyon, bunama, epilepsi, spastiklik) için kullanılan ilaçlar her olay için ayrı ayrı düşünülmalıdır. İkincil önleme ayrı bir konudur.

VI.d. Terapötik Faydalar

VI.d.1. Başlangıç Yorumları

Klinik çalışmaların tam bir analizini yapmak için sadece deney akronimlerini listeleyen bir katalog gerekebilir; tam bir bibliyografi bu kitaptan daha kalın bir kitap gerektirebilir. Yoğunlukla akronimleriyle anılan bu deneyler, şematik olarak, ölümlülük ve maluliyet skalalarını (NIHSS, Barthel, Glasgow), terapötik başarıyı belirlenmek için, sonuç kriteri olarak kullanmışlardır.

VI.d.2. Akut Aşamada Aspirin

IST, CAST, ve MAST çalışmalarının meta analizi, aspirinin (plasebo karşısında) enfraksiyonun nükesmesini %7 azalttığı, inmenin nüks etmesini ya da ölümü %13 engellediği, ve maluliyet ya da ölümü %13 engellediği gösterilmiştir. Bu veriler, akut aşamada aspirin kullanımını desteklemektedir.

VI.d.3. Akut Aşamada Antitrombotikler

Heparinin hipokoagülasyon dozundaki klasik endikasyonları doğrulanmıştır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler kullanılabilir (düşük kan kaybı riski).

VI.d.4. Fibrinolitik Ajanlar

Damar içi fibrinolitik en az altı uluslararası çalışmada belirlenmiştir. Streptokinaz bırakılırken (kan kaybı) rekombinasyon plazminojen aktivatörler (rt-PA) 3-6 saatlik terapötik sürede verilir (ikincil analizler, RANKIN skalasında, 3 ayda NINDS ve ECASII'de gerçekleşen değişiklikleri açığa çıkarmıştır).

VI.d.5. İkincil Önlemler

Aspirin ve tiklopidin, antiplatelet etkileri dolayısıyla kullanılır. Vasküler nöks riskini %27 azaltırlar. Asasantine™ (50 mg aspirin + 400mg dipridamole) riski %37 düşürür (ESPS2). Klopidojel (75 mg), serebral, kardiyak, ya da alt kol ve bacak enfarksiyonunun ardından gelişen vasküler olayların nöks riskini %8.7 oranında azaltır.

Statinler, kolesterol düşürücü olarak bilinen ilaçlar grubudur ve 1997'deki yayınlı faydalı oldukları gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda, plasebo karşısında statin kullanıldığında, inme vakaları %30 azalmıştır.

Antihipertansiyon ilaçları, vasküler nedenlere bağlı ölümleri %20, inme riskini %42 düşürmektedir. Geç vasküler bunamanın nitrendifin aracılığıyla engellenmesinde olduğu gibi, ilk inmenin ardından ikinci inmenin gelmesi riski, doğrudan olağan diastolik baskıların oranına göre yükselebilir.

VI.d.6. Nörositoprotektörler

Yoğun bir araştırma konusu olan nitrositoprotektörler (çinko, biloba, almitrinrubazin) akut evredeki rollerini belirlemek için araştırılmaktadır. Bazı ülkelerde, fonksiyonel rehabilitasyon evresi (hilişsel fayda) için fonksiyonel rehabilitasyon evresi için eldeki ilaçlar kullanılmaktadır. Bir antiserbest radikal ve anti-NO sentetaz olan BN 80933, hayvanlarda güçlü bir iyileştirici etkiye sahiptir.

VI.e. Terapötik Riskler

VI.e.1. A Tipi Etkiler

Antiplatelet ajanlar (aspirin dahil) ve trombolitikler, enfarksiyondan serebral kan kaybına, ikincil dönüşümdeki temel risk olan kan kaybı riskini arttırmaktadır. Klopidojel deney (ESPS 25), plasebo grubunda hastaların 1649'undan 74'ünde; aspirin

(günde 50 mg) grubundan hastaların 1649'undan 135'inde, difradamol grubundan hastaların 1650'sinden 77'sinde, ve kombinasyon grubundan hastaların 1650'sinden 144'ünde kan kaybını arttırdığını göstermektedir. Antikoagülan terapinin kümülatif sistemik kan kaybı riski 1.3-5.7 arasında değişmektedir. İntrakranial kan kaybı %0.7 (düşük dozda) ve %1.8 (küratif doz) arasında değişmektedir. Neden- sel ilaç her ne olursa olsun, antitrombotik ajanları görece hafifletmek (ya da durdurmak) için, sıklıkla görülen kan oturma durumu intra- enfarktuar şişmeden ayırt edilmesi gerekir.

VI.e.2. B Tipi Etkiler

B tipi etkiler kullanılan ilaca bağlı olarak değişir, (örn. heparin ve trombositopeni, tiklopidin ve trombositopeni). Klopidojel mükemmel uyum gösterir. Aşama I ve aşama II deneylerine göre, geliştirilmekte olan nörositoprotektörlerin çok çeşitli güvenlik profili vardır. Anti-NMDA ajanlar psikostimülasyonu yükseltebilir, ve psikometrikler kan basıncını etkileyebilir ya da artırabilir. Kardiyak etkiler arasında, eliprodil ve lubeluzole kullanımına bağlı QTc uzaması halen bir sorundur.

VI.e.3. İlaç Etkileşimleri

Mevcut perspektife göre, inme ataklarında bazı ilaç karışımlarının etkileşim riskini arttırdığı kesindir. Örneğin, antiplateletlerle trombolitiklerin karışması halinde serebral kanama tetiklenebilir.

VI.f. Hastalar ve Aileleri için Öneriler

İnme, kardial enfarksiyon gibi tubben acil müdahale gerektiren bir hastalıktır. İyi bir tanı için, iyi eğitim almış ekiplerle 24 saat nörogörüntüleme hizmeti sunan kuruluşlarda alınacak hızlı bir tedavi şarttır. Bazı ilaçların faydası halihazırda kanıtlanmıştır, diğerleri ise klinik araştırma protokollerinde geliştirilmeyi beklemektedir.

VII. MULTİPL SKLEROZ

Multiple skleroz (MS) sık görülen bir MSS hastalığı olup dünya çapında, yaklaşık olarak 1 milyon yetişkini, çoğunlukla da kadınları, etkilemektedir. MS, sabit nörolojik defisitleri izleyen epizotik nörolojik semptomlarla karakterize edilir. Sonucunda oluşan fiziksel disabiliti durumu 30-40 yıl içinde ilerleyerek kötüleşir. Terapötik hedef, hastalığın nüks etmesini ve ilerleyerek ağırlaşmasını engellemektir. Herhangi bir hasta için ilaç seçimi, ilerleme şekli ve ciddi disabiliti ihtimali temellerinde uluslararası nomanklatüre göre yapılır: nüks eden-hafifleyen, ikincil gelişen, ilk gelişen, nüks ederek ilerleyen MS. Buna ek olarak, semptom başladığında rezonans görüntüleme (MRI) multipl lezyonu olan hastaların sonradan ağır disabiliti durumuyla karşı karşıya kalmaları olasıdır. MRI bulgularına dayanan değerlendirme kriterlerini, Genişletilmiş Disabiliti Durumu Skalası (EDSS) 'nı kullanan, veya zaman içindeki klinik özelliklerin seyrini inceleyen birçok klinik deney yapılmıştır. (Rudick v.d. 1997). MS'in fizyopatolojik anomalisi demelinizasyonu olan bir multifokal enflamasyondur. MRI'da görüntülenen semptomlar, genellikle kan-beyin engeline, çözülebilir ve selular mekanizmalar yoluyla miyelin tahribatının oluşmasına ve Ranvier düğümünde enflamasyon ajanlı bir sinir iletim engeline eşlik ederler. Aksonal kesinti genellikle telafi edilemeyen bir nörolojik hasara yol açar. Genetik olarak hassas hastalarda, çevresel faktörlere maruz kalınmasının sonucunda, bir oto-bağışıklık sürecinin işlediğini destekleyen birçok argüman vardır. MS ilaçlarının hedefinde, proenflamator sitokinaz, aktive olmuş T- hücreleri, ve mononükleer fagositler bulunmaktadır.

Tümör kangren faktör (TNF) ve interferon- γ dahil, sitokinler, çeşitli kemokinlerin salgılanmasını ve endotelial bağlantı moleküllerinin sıkılmasını destekler. MS'te kullanılan temel ilaçların, özellikle β -interferonların, etkinlik mekanizması şöyledir:

(1) temel doku uyum kompleks sınıf II moleküllerinin eksprese olmasını inhibe etmek; (2) metaloproteaz inhibisyonu; (3) immunosupresör sitokinlerin artırılması. MS'in terapötik stratejisinde kullanılan ilaçlar, temel endikasyonları bağışıklık bozuklukları üzerinde olduğundan, burada ayrıntılandırılmamıştır (bkz. Bölüm 28).

Nükseden MS'in tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında, kortikosteroidler (5 gün için günde 1000 mg metilprednizolon, 8 gün için 60 mg oral prednizon), azotioprin (günde kg başına 2-3 mg), damar içi immunoglobulinler (ayda kg başına 150-200 mg), glatiramer asetat (20 mg s.c.), ve en önemlisi, interferon- β (güncel klinik deneylerde çalışılmış) bulunmaktadır. İlerleyen MS'te, klasik olarak tavsiye edilen immunosupresörler şunlardır: metotreksat (haftada 7.5 mg), siklofosfamit ve mitoksantrone. FDA'nın yakın zamanda ikincil ilerleyen MS'te kullanımını onayladığı mitoksantrone hariç, bu ilaçlardan hiç birinin MS özel tipleri için kullanılma onayı yoktur. En güncel metodolojik uygunluğu olan deneyler β - interferonlar üzerinde yapılmıştır (IFN- β). Üç tip IFN- β vardır: betaferon (IFN- β 1b), avoneks, ve rebif (IFN- β 1a). Her üçü de nükseden- hafifleyen MS için kullanılabilir. Sadece betaferonun ilerleyen MS'te kullanılma izni vardır. Bu ilaçlar paranteral şekilde kullanılır (kas içi enjeksiyonlar avoneks için haftada bir, derialtı enjeksiyonlar betaferon için ikigünde bir, ve rebif için haftada üç kez). En sık görülen yan etkiler, nezle benzeri sendromlar, kas ağrısı, ateş, titreme, terleme ve enjeksiyon tarafında deri lezyonlarıdır. Nötrleyici antikörlerin gelişmesi, IFN- β 'nin membran reseptörleri üzerinde kendi antagonist etkisini yaratır, bu da uzun vade eskapın olası rolleridir.

VIII. DİĞER HASTALIKLAR

Önceki bölümlerde bahsedilen hastalıklar dışında, nörolojik varlıklar olarak tanımlanan ve ilaç redavisi uygulanabilecek birçok başka hastalık ve

semptom vardır. Geniş bir tanımlama yapmak bu bölümün kapsamı dışında kalabilir. Buna ek olarak, bu hastalıklardan bir çoğu, kompleks tanıları olan istisnai durumlar ya da özel bakıma ihtiyaç duyan pediatrik hastalarla sınırlıdır. Uzmanlaşmış terapötik yaklaşım spesifik anatomik yapıları hedefleyen ilaçları kullanır: kas, periferik sinir, nörosensörel organlar, spinal kord, beyin.

Bu hastalıklar çok istisnai olduğundan, tedavileriyle ilgili eldeki kanıtlar çok azdır. Cochrane veritabanında, bu hastalıklardan her biriyle ilgili sistematik bir inceleme bulunabilir. 195 kortikosteroid tedavisi alan hasta üzerinde yapılmış altı kalifiye deneyin incelendiği çalışmada şu sonuca varılmıştır:

Guillain-Barré sendromunun tedavisinde kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Başka bir nedenle kortikosteroid tedavisi gören bir Guillain-Barré hastasının zarar görmesi muhtemel değildir. Damar içi metilprednizolon ile birlikte damar içi immunoglobulin verilmesinin Guillain-Barré sendromundaki etkisi randomize deneylerle test edilmiştir (Hughes & van der Meché 1999).

VIII.a. Sahipsiz Hastalıklar

Geçmişte uzun süreli tedavilerin olmaması nörolojik sağlık bakımının bir özelliğiydi. Nörolojik bilimler ve farmakolojideki istisnai gelişmeler durumu bir hayli değiştirmişse de, halen nörolojik hastalıkların çoğu, nörolojik endikasyonu olan farmakolojik aracı bulunmayan sahipsiz hastalıklardır. Belirli durumlarda, market onayının alınmamış olması çok ciddi bir problem olarak görülmez. Bu durum, sorunun değişik yönleri üzerinde daha ciddi düşünülmesini gerektirmektedir. Biyoetik, medikal ekonomileri (sınırlı pazar, bazı gelişmekte olan ülkelerin iflasları), endüstri politikaları, ve bu alanlarda araştırma motivasyonunun azlığı gibi sorunların yanı sıra nörolojik bilimlerle uygulamalı farmakoloji arasında yeterli iletişim olmaması, dahice buluşlara yeterli bilimsel maddi destek sağlanmaması, ve

yönetici otoritelerin rehberlerinde öngörülen metodolojiler (örn. takviye ölçüsünün düşük olması) kullanarak geçerli bir etkililik değerlendirilmesine tabi olmanın imkansızlığı, çözülmesi gereken sorunlar arasındadır.

Freidreich ataksi, Strümpell-Lorrain hastalığı, Lewy cisimcikli bunama, miyopati, bazı nöropatiler ve uyku hastalığı (çeçe sineği) araştırılması gereken diğer hastalıklardır.

VIII.b. İlaç Tedavisi Gerektiren Diğer İlaçlar

Diğer birçok nörolojik hastalıkta da semptomlarının giderilmesi için ilaç tedavisi uygulanır. Genel olarak, her ne kadar kullanılacak ilaç sayısı kısıtlı (genelde tek) ya da tedavi uzman bakımını gerektiriyor ise de, bu hastalıkların terapötik tedavisi üzerinde uluslararası uzlaşma vardır. Burada, etkili olduğu belirtilen bir kaç semptom-ilaç çiftine yer verebiliriz: narkolepsi-modafinil; amiyotropik lateral skleroz (ALS)—riluzole; distoni ve blefarospazm—botulinik toksin; temel tremor—propranolol; spastiklik—baklofen ve benzeri anti-spastik ilaçlar; dopa-teşvikli diskinezi—amantadine; insomnia—benzodiazepineler, zopiklon, zolpidem; miyasteni—periferik anti-kolinesteraz ajanlar gibi antimiasteni ilaçları.

IX. PERSPEKTİFLER

Bu bölümdeki tartışma, kanıta dayalı tıp, Cochrane Kuruluşu incelemeleri, ve pazar onayı veren otoritelerin düşüncelerine dayandırılmıştır. Nörolojideki kanıta dayalı farmakoterapötikler, sinaptoloji bilgisinin tatbikiyle gerçekleştirilmiştir. 21. yüzyılın başlarında nörofarmakolojide gerçekleşmesi beklenen gelişmeler, daha önce de belirtildiği gibi, nörolojik bilimlerle terapötikler arasında bir ilgi kurarak, sinapsın kaynağına ulaşip, daha mekanik bir yaklaşımı mümkün kılacaktır.

Klinik hedefler bakımından bilişsel farmakoloji, insan beyninin 'üstün' fonksiyonlarının geliştirilmesi engeliyle karşı karşıya kalmıştır. Bu fonksiyonlar (hafıza, yargılama, karar alma dilbilimi) refleks göstermenin ötesinde olup, doğrudan insanların düşünmesiyle ilgilidir ve insan derinliğini oluşturur. İlaç tedavisiyle, derin beyin situmülasyonu yapmak ve bozulmuş nöron ağlarının işlevini bilgisayar teknolojisiyle sağlamak gibi diğer nöroterapötik araçlar arasında son zamanlarda kurulan bağlantıyla, yapay beyin (artilektler) hayali gerçek bir olasılık olarak düşünülmelidir. Son olarak, süratle gelişen böyle bir alandaki bilgi yayılımı bile başlıbaşına yeni bir araştırma konusudur.

TEŞEKKÜRLER

Tüm yazarlar, nörofarmakoloji konulu bu bölümün hazırlanmasını teşvik eden, Fransa'daki Rennes Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Geriatri Bölümü çalışanlarına teşekkür eder: Serge Belliard, Arnaud Biraben, Marc Coustans, Gilles Edan, Pierre Jouanny, Philippe Le Cavorzin, Oliver Michel, Jean François Pinel, Elisabeth Polard, Marc Verin.

KAYNAKÇA

- Adams MP (1998) Treating ischemic stroke as an emergency. *ArchNeurol* 55,457-61. Allain H Neuropharmacology www.med.univ-revues.fr/eluol/pharmaco.
- Allain H, Bentue-Ferrer D, Belliard S, Derouesne C. (1997) Pharmacology of Alzheimer's disease. *Prog Med Chem* 34, 1-67.
- Allain H, Decombe R, Saïag B v.d. (1991) Mechanistic basis for the development of anti-ischemic drugs. *Cerebrovasc Disl* (Suppl. 1) 83-92.
- Allain H, Bentue-Ferrer D, Zekri O v.d. (1998) Experimental and clinical methods in the development of anti-alzheimer drugs. *Fund Clin Pharmacol* 12, 13-29.
- Allain H, Schüick S (1998) Observations on difference between interferons used to treat multiple sclerosis. *J Clin Res* 1, 381-92.
- Barinaga M (1996) Finding new drugs to treat stroke. *Science* 272, 664-6.
- Battino D, Estienne M, Avanzini G (1995) Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pediatric patients. *Clin Pharmacokin* 29, 341-69.
- Baulac M, Arzimanoglu A, Semah F, Cavalcanti D (1997) Therapeutic options provided by new anti-epileptic drugs. *Rev Neurol* 155, 21-33.
- Birks J, Flicker L (1999) Selçgünlüç for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.
- Birks J S, Melzer D (1999) Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.
- Birks J, Iakovidou V, Tsolaki M (1999) Rivasugmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.
- Chadwick D (1997) General review of efficacy and tolerance of new antiepileptics. *Epilepsia* 38 (Suppl 1), s59-s62.
- Clarke CE, Speller JM (1999a) Pergolide for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.
- Clarke CE, Speller JM (1999b). Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.
- Edan G (1998) Les nouvelles strategies therapeutiques dans la sclerose en plaques: les questions en suspens. *Rev Neurol (Paris)* 154, 813-15.
- Feely M (1999) Drug treatment of epilepsy. *Br Med J* 318, 106-9.

- Fioravanti M, Yanagi M (1999) Cytidinediphosphocholine for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Flicker I, Grimley Evans J (1999) Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Higgins JPT, Flicker I. (1999) Lecithin for dementia and cognitive impairment (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Hughes RAC, van der Meche FGA (1999). Corticosteroid treatment for Guillain-Barro syndrome (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Huppert FA, Van Niekerk JK, Herbert J (1999) Dehydroepiandrosterone supplementation (DHEA) for cognition and well-being (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (1999) Alzheimer's Disease and Related Disorders. Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.
- Jette NJ, Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL (1999) Topiramate in drug resistant partial epilepsy (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ (1999) Thioridazine for dementia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford: Update Software.
- Le Witt P, Oertel W (1999) Parkinson's Disease. The Treatment Options. Martin Dunitz Ltd, London.
- Lipton RB, Stewart WF, Von Korff M (1994). The burden of migraine: A review of cost to society. *Pharmacoeconomics* 6, 215-21.
- Loiseau P (1995) Tolerability of newer and older anticonvulsants. A comparative review. *CNS Drugs* 6, 148-66.
- Lopez Arrieta JM, Rodríguez JL, Sanz F (1999). Nicotine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW (1999). Gabapentin for drug resistant partial epilepsy (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Matchar DB, McCrory DC, Barnett HJM, Feussner JR (1994) Medical treatment for stroke prevention. *Ann Intern Med* 121, 54-5.
- Munschauer FE, Kinkel RP (1997) Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 19, 883-93.
- Olanow CW, Koller CW (1998) Un algorithmme (arbre décisionnel) de prise en charge de la maladie de Parkinson: recommandations thérapeutiques. *Neurology* 50 (Suppl. 3), S1-S57.
- Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S (1999) Hydergine for dementia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Qizilbash N, Birks J, Lopez Arrieta J v.d. (1999a) Tacrine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Qizilbash N, Lopez Arrieta J, Birks J (1999b) Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Read SJ, Hirano T, Davis SM, Donnan GA (1999). Limiting neurological damage after stroke. A review of Pharmacological treatment options. *Drugs Aging* 14,11-39.
- Rodriguez-Martan JJ, Lopez-Arrieta JM, Qizilbash N (1999) Thiamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B v.d. (1997) Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 337, 1607-11.
- Sander J, Was B (1998) New drugs for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 11, 141-8.
- Schierhout G, Roberts I (1999) Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

Schick S, Bentue-Ferrer D, Beaufils C, v.d. (1999) Effets ind&irables ct médicaments de la maladie d'Alzheimer. *Thirapic* 54, 237-42.

Shorvon S, Stefan H. (1997) Overview of the safety of newer antiepileptic drug. *Epilepsia* 38 (Suppl. 1), s45-s51.

Wahlgren NG (1997) Pharmacological treatment of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 7 (Suppl. 3), 24-30.

Wilkinson M, Pfaffenrath V, Schoenen J, v.d. (1995) Migraine and cluster headache; their management with sumatriptan: a critical review of the current clinical experience. *Cephalalgia* 15, 337-57.

Williams PS, Spector A, Orrell M, Rands G. (1999) Aspirin for vascular dementia (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software.