

# Şizofrenide İdame Antipsikotik Tedavi

A. Taner AKER\*, Erdoğan ÖZMEN\*, Oğuz ARKONAÇ\*

## ÖZET

Şizofreninin uzun dönem tedavisi, ruh sağlığı uzmanları için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Şizofreni türdeş bir hastalık olmadığı gibi, tedaviye verdiği yanıt da türdeş değildir. Bir çok değişik etken bu yanıtı etkileyebilir. Bu gözden geçirme yazısında; bu etkenlerin yanı sıra, uzun dönemdeki tedavi seçenekleri, tedavi süresince ortaya çıkabilen istenmeyen etkiler, bunların önlenmesi ve ilaç tedavisine uyum konuları tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, idame tedavisi, yan etkiler.

## SUMMARY

The long-term treatment of schizophrenia remains a major challenge to mental health professionals. Schizophrenia itself is a heterogeneous disorder and there is also considerable heterogeneity in drug response. A variety of factors may influence this response. In this review, in addition to these factors, the long-term treatment strategies, the adverse effects which can be seen during the maintenance treatment, their prevention and the compliance shall be discussed.

**Key words:** Schizophrenia, maintenance treatment, adverse effects.

## GİRİŞ:

Şizofreni tedavisini akut ve idame (maintenance) tedavi olarak ikiye ayırmak mümkündür. İdame tedavisi varsanı, hezeyan, düşünce bozukluğu ile karakterize akut şizofrenik epidozun belirtilerinin akut nöroleptik tedavi ile azami ölçüde düzeltilmesinden sonra başlar. Bu azami semptomatik iyileşmeden sonraki ilk üç-altı ay, idame tedavisinin stabilizasyon evresidir. Bu evre sürdürüm (continuation) dönemi olarak da adlandırılmaktadır. Bu evre boyunca akut dönemdeki tedavi dozunun yaklaşık aynı biçimde korunması önerilmektedir. Bundan sonra devam eden idame tedavisi koruyucu (prophylactic) tedavi olarak adlandırılır ve oluşabilecek yeni bir atağı önlemeye yöneliktir. Bu ayırım şizofreni için muğlak olmasına karşın belirli kavramları yerleştirmek bakımından yararlı olabilir (27,29).

## İdame Tedavisi Neden Gereklidir?

Nöroleptik ilaçlarla tedavi edilen ve uzunca bir süredir düzelmiş hastalarda dahi; tedavinin kesilmesinden sonra psikotik alevlenme tehlikesi yüksek görülmektedir. Yapılan altı ilaç kesilmesi çalışmasın-

da; beş yıla kadar remisyonunda kalabilen hastaların yaklaşık %75'i tedavinin kesilmesini takiben 6-24 ay içinde nüks etmişlerdir. Bu nedenlerle nöroleptik tedavi sırasında hasta uzunca bir zaman diliminde iyi olabilsede dahi; bu hiç bir şekilde hastanın idame veya önleme tedavisine gereksinimi olmadığı veya ondan yararlanmayacağını göstermemektedir (25).

## İlk Ataktan Sonra İdame Tedavinin Gerekliliği

İdame tedavisinin şizofrenik bozukluğun ilk atığından sonra gerekli olup olmadığı tartışılan bir konudur. Hastalar alevlenme olasılığı karşısında, ilk akut alevlenme atlatılıp belirtiler kaybolduktan ve hasta taburcu edildikten sonra, en azından bir yıl daha tedaviye devam etmeleri yönünde uyarılmalıdır. Akut epidozu takip eden ilk yıl oldukça hassas bir süredir ve en az oniki ay antipsikotik tedavi ile takip edilen hastaların prognozlarının daha iyi olduğu vurgulanmıştır.

Bu sürenin ikiden fazla sayıdaki alevlenmelerden sonra beş yıla kadar çıkarılması önerilmektedir (14,30,41,45).

(\*) : Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi

## HANGİ HASTALAR İDAME TEDAVİSİNDEN YARARLANABİLİR

Hangi hastaların idame antipsikotik tedaviden yararlanabilecekleri konusunda literatür bilgisi yeterince açık değildir. Keza; ilaca verilen yanıttan bağımsız olarak prognozu etkileyen bir dizi özellik de mevcuttur. Örneğin demografik belirleyiciler incelendiğinde kadınların, evlilerin, yüksek sosyoekonomik düzeyin iyi prognostik özellikler taşıdığı görülür. Prognozu belirleyen hormonal etkenlerden de söz edilmektedir; kadınlar premenopozal dönemde daha düşük nöroleptik idame dozuna gereksinim duyarlar (31-43). Hamilelik ve doğum komplikasyonları; erişkinlerde atakların daha erken ortaya çıkmasına, düşük IQ'ya ve prognozun kötü olmasına neden olabilmektedir (5). Şizofrenik hastada aynı zamanda depresyon belirtilerinin varlığı nöroleptik cevabın zayıflamasına neden olabilir (16). Mesleki işlevsellikteki kopukluklar, hastaneden çıkarken klinik tablonun pek düzelmemiş olması gibi etkenler de kötü prognoz belirleyicileri olarak sayılabilir (35). Pozitif bulguların görece olarak antipsikotiklere yanıtının daha iyi olduğu ileri sürülmüş, ancak negatif belirtilerin de tedaviyle belirgin biçimde azalabildiği bildirilmiştir (31,36,43). Keza; hastalığın başlangıç yaşı, başlangıçtaki atağın semptomları, hastalık öncesi uyum gibi öğeler uzun dönem tedavi planı yapılırken dikkat edilmesi gereken noktalar. Çalışmalar değişik seyir ve sonlanma şekilleri olan şizofreni alt tiplerinin olabileceğini göstermektedir (14). Şizofrenik hastaların yaklaşık olarak yarısı nöroleptik kullanıyor olsun veya olmasın alevlenme gösterirler (Cevap vermeyenler). Yaklaşık dörtte biri alevlenmeyi önlemek için nöroleptik tedaviye gereksinim göstermezler (İyi prognoz). Diğer dörtte biri ise nöroleptik kullanımsız alevlenme gösterenlerdir (6).

## İDAME TEDAVİSİ YÖNTEMLERİ

### Etkili En Düşük Doz

Önceleri idame tedavisi çalışmalarındaki en belli başlı ölçüt nöroleptik ilaçların nüksleri önlemedeki etkinliği idi. Standart dozlarla yapılan devamlı tedavinin psikotik belirtilerin şiddetini azalttığı ve nüksü önleyici etkilerinin varlığı kabul edilmesine karşın, istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması, nöroleptiklerle negatif semptomlar arasındaki etkileşimler ve uzun dönemde günlük ilaç alımına uyumsuzluk gibi nedenlerle bu görece kaba ölçüt yerine dikkat, uzun dönemli ilaç tedavisinin yarar/zarar oranlarının düzenlenmesi konusuna yoğunlaştırılmıştır. Çalışmalar, fazla miktarlarda nöroleptik kullanımını azaltma ve uzun dönemli tedavi sırasında etkili olabilen en düşük dozu saptama gibi konulara doğru kaymıştır. Geçmişteki akut alevlenmelerin şiddeti ve ciddi suid ve homisid gibi girişimler gözönüne alınarak bazı

hastalarda doz azaltma uygun olmayabilir (26). Hatta, bu gibi hastalar için nöroleptiklerin belirsiz, uzunca bir süre kullanılmaları önerilmektedir (48). İlk kontrollü doz azaltma çalışmalarında anlamlı sonuçlar bulunmuştur. idame tedavisinde bir doz cevap eğrisi olduğu bildirilmiştir. Düşük doz alan hastalarda yüksek nüks oranı gözlenmiştir, buna karşın bu hastalardan bir çoğu geçici bir doz artırımından sonra hastaneye yatırılmaya gerek kalmadan stabilize edilebilmişlerdir. Yapılan iki farklı çalışmada ise düşük (4-5 mg. Flufenazin Dekonat F.D/iki haftada bir) ve standart (20-25 mg. F.D/iki haftada bir) dozlar alan hastaların nüks oranları karşılaştırılmış, ilk yılın sonunda bu oranın her iki tedavi grubunda aynı olduğu bulunmuştur. İkinci yıl içinde düşük dozla izlenen hastalarda daha yüksek nüks oranı gözlenmişken, iki yıldan daha yakın nüks oranları ortaya çıkmıştır (25,26). Devamlı düşük dozla tedavi çalışmalarının sonuçları, doz azaltımının yan etkileri azaltabileceğini, kişilerarası ilişkileri düzenlemede olumlu katkıların olabileceğini göstermiştir. Bu tip ilaç alımıyla gözlenebilecek yüksek nüks riski, hastanın yakından izlenmesi ve gerekirse dozun geçici bir süre artırılmasını gerektirir. Krize yönelik aile terapisinin de farmakolojik tedaviye olumlu katkıları vardır (25,26).

### İlaç Tatili ve Aralıklı Tedavi

Bir çok şizofren hasta için psikotik semptomların epizodik olması, bu belirtilerin, günler veya haftalar süren psikotik olmayan bir dönemin sonrasında ortaya çıkması, remisyondaki hastaların büyük çoğunluğu için antipsikotiklerin en önemli etkisinin nüksü önlemeye yönelik olması, bazı hastaların idame tedavisini bıraktıklarında semptomlarında ve işlevselliklerinde ani bir değişme olmaması ve ilaçlara bağlı uzun dönemde ortaya çıkan istenmeyen etkiler gibi nedenlerle devamlı antipsikotik uygulanmasına duyulan coşku, giderek azalmaya başlamıştır. Hatta bazı hastaların bu tedaviye gereksinimleri olmadığında ileri sürülmektedir. Böylece değişik tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Örneğin, ilaç tatillerinin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Bu yöntemle hastalar ilaç rejimini düzenli bir program çerçevesinde kısa aralıklarla (hafta sonları gibi) bıraktıklarından gerçekte bu hastalar devamlı idame tedavisi çerçevesinde değerlendirilmelidir (25).

Prodromal semptomların şizofrenik dekompanyasyonun erken dönemlerini yansıttığını, antipsikotiklerin hemen uygulanmasının prodromal semptomları azaltacağını ve nüksye yönelik gelişmeleri engelleyeceğini öne süren araştırmacılar, aralıklı (intermittent) veya hedeflenmiş (targeted) tedavi kavramlarını ortaya atmışlardır (8,12,25). Bu yaklaşım seçilmiş hastaların antipsikotik tedaviden kesilmelerini ve gerekli olduğunda, görece kısa süreler için, tedavinin

yeniden başlanabilmesi amacıyla dikkatle izlenmesini içerir (42). Yapılan çalışmalar tam bir psikotik nüksten önce belirtilerde bir artış olduğunu doğrulamaktadır. Bunların arasında hafif dereceli muhakeme bozuklukları, alınma fikirleri, aktivite artışı, mizaç değişiklikleri (özellikle depresyon), uyku bozuklukları gibi psikotik düzeyde olmayan belirtiler sayılabilir (8,12). Bu tip belirtilere yönelik olarak hemen başlanan antipsikotik tedavi yönteminin sosyal işlevsellik artışa yol açtığı öne sürülmektedir. Böylece hastaların daha az haloperidol eşdeğeri doz aldığı ve bu durumda akatizi, akinezi, sedasyon, tardif diskinezi gibi istenmeyen yan etkilere daha az rastlandığı bildirilmektedir (8,12,25). Buna karşın ilaç tedavisinin tekrarlayan kesilmelerinin tardif diskinezi riskini arttırdığı görüşünü savunan çalışmalar da vardır (7). Bu yöntemin nüks sıklığında yol açtığı artış, nüksün erken bulgularının önceden tanınması ve tedavisiyle azaltılabilir (8,12,24,25).

Herz ve ark. (19) aralıklı tedavi yaklaşımının tardif diskinezi ve diğer ciddi ilaç yan etkilerini azaltmadığını ve sosyal işlevsellikte herhangi bir iyilik sağlamadığını bildirmişlerdir. Keza, sık akut alevlenmeler ve ailenin çektiği sıkıntının artması gibi nedenlerle birçok şizofren hasta için uygun olmadığını ileri sürmüşlerdir. Devamlı düşük doz ilaç tedavisi uygulanırken, ortaya çıkabilecek prodrom belirtileri hakkında, hastaları ve ailelerini eğitmek, monitorize doz çalışmaları, prodrom belirtileri ortaya çıktığında doz artırımıyla birlikte kriz destekleyici terapi nüksleri ve hastaneye yatışları engelleyebileceğini belirtmişler ve klinisyenlere her hastaya özgü etkili en düşük idame dozunu araştırmaları ve erken müdahale yöntemiyle birlikte kullanmalarını önermişlerdir.

Aralıklı tedavinin başarısı uygun hasta seçimine bağlı gibi gözükmektedir. Antipsikotik müdahaleye cevap veren iyi huylu bir nüks örüntüsü anamnezinin bulunması, nüksün erken dönemlerinde içgörü olması öyküsü ve tedavi çabalarıyla işbirliğinde bulunma, nüksün erken belirtilerini tanıyıp müdahaleyi kolaylaştırabilmeyi de kapsayan destekleyici bir sistemin bulunması, devamlı tedavi yerine seçenekleriyle tedaviyi sürdürme isteği, başlangıçta ve sınırlı bir zamanda ilaç kesilmesi çalışmalarında başarı ve hemen nüks görülmemesi, daha önce fiziksel saldırganlık anamnezi bulunmaması uygun özellikler olarak sayılabilir (7,8).

### UZUN ETKİLİ NÖROLEPTİKLER

Doz aralığını arttırarak idame tedavisinin idaresini kolaylaştırabilme ve hastanın uyumunu sağlama, parenteral uygulama ile antipsikotiklerin biyoyararlanımlarını daha verimli bir duruma getirme gibi düşüncelerle uzun etkili nöroleptikler idame tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı yan etkiler göz önüne alındığında uzun etkili nöroleptiklerle tedaviye, hastane-

de, 0.5-1 ml. (2.5-5 mg F.D.) gibi bir test dozunu takiben birkaç gün ile üç hafta arasında başlanması önerilir (29).

### Oral İlaç Dozunu Uzun Etkili Eşdeğer Doza Dönüştürmede Kullanılabilecek Formüller:

Oral ilaç dozunu uzun etkili eşdeğer doza dönüştürmek idame tedavisinin sorunlarından biridir.

- 25 mg. flufenazin dekonat/iki haftada bir = 50 mg. haloperidol dekonat/iki haftada bir = haloperidol 15 mg. /gün = pimozid 15 mg. /gün = klorpromazin 300 mg. /gün (16)

- Klorpromazin dekonat= [(3 F.D/haftalar)/12.5]x 500 (21)

- [Günlük flufenazin dozu (ağız yolu) x I.M enjeksiyon gün aralığı] / 4 (39)

- F.D oral dozu x 2.5=depo / 4 hafta

- F.D oral dozu x 6=depo / 3 hafta

- Haloperidol dekonat oral dozu x 22=depo / 4 hafta (45)

Çelişkili de olsa, kullanılan bu eşitliklerin tedavi yaklaşımları konusunda yardımları olabilir.

Uzun etkili nöroleptiklerle yapılan tedavide geniş oranda kabul edilen bir doz rejimi yoktur, her hastanın enjeksiyonlardaki dozu ve doz aralığı bireyselleştirilmelidir (41). Buna rağmen, Inderbitzin ve ark. (19) F.D alan grubun ortalama CPZ eşdeğer dozunu tedavisini oral yoldan sürdüren önemli oranda yüksek bulmuşlardır.

### Uzun Etkili Nöroleptik Uygulaması ve Plazma Düzeyleri

25 mg. flufenazin dekonatla tedavi edilen hastaların kararlı plazma düzeyine ulaşmaları için yaklaşık üç aya gereksinimleri vardır. Benzer bir süre haloperidol dekonat için de bildirilmiştir (30,34). Aniden oralden depo forma geçişte, hasta 1-3 aylık bir zaman diliminde tedavisiz kalabilmektedir. Bu nedenle nükse karşı daha hassaslaşır. Bu durum için üç olası çözüm öne sürülmektedir; 1) Depo ilacın kararlı düzeye ulaştığı hassas aylar süresince ağızdan ilaç tedavisini sürdürmek. 2) Hastaya ilk enjeksiyonlarda yüksek veya yüklem dozunda depo nöroleptik uygulamak ve takip eden enjeksiyonlarda dozu düşürmek. 3) İlk enjeksiyonlar için kısa bir enjeksiyon aralığı kullanmak (34).

İdame tedavisinde plazma düzeylerinin ölçümünü içeren çok az çalışma vardır. Bu çalışmaların ortak sonuçları nüks gösteren hastaların plazmalarında göstermeyenlere oranla daha düşük antidopaminerjik etkinlik olduğu yolundadır. Psikotik alevlenme oranlarının 0.8-0.9 ng/ml. plazma flufenazin düzeyleri üzerinde görece olarak az bulunduğu ve idame için bu düzeyin uygun olduğu vurgulanmıştır. İki haftada bir 5 mg. FD.la tedavi edilen kişilerde bu düzey yaklaşık 0.6-0.7 ng/ml. dir. Bu, hastaları psikotik alev-

lenmeye hassas kılan bir düzeydir. Hastalarını 5 mg. gibi görece olarak düşük dozlarla tedavi etmek isteyen klinisyenler için hastanın takibi kadar plazma düzeylerinin ölçümü önem taşımaktadır ve ilaç dozuna yapılan küçük eklemeler hastanın korunma düzeyini artırır. İki haftada bir 25 mg. FD. uygulanan hastalar yeterli koruma altında sayılabilir, fakat bu doza karşılık gelen plazma düzeyleri yüksek olabileceğinden yan etkilerin görülme sıklığı artabilir. Hastalar 25 mg. lık dozu tolere ettikleri sürece plazma düzeylerinin ölçümü anlamlı bilgiler sağlamaz (34). F.D'ın kesilmesini takiben 6 ay veya daha uzunca bir süre sonra ilacın (flufenazin) ölçülebilir miktarları kanda gösterilebilir (48).

#### UZUN DÖNEM TEDAVİDE ORTAYA ÇIKAN İSTENMEYEN ETKİLER

Klinisyenler yan etkilerin ortaya çıkmasından çok psikotik belirti ve bulguların kontrolüyle daha fazla ilgili görünmektedir. Bu üzerinde düşünülmesi ve karşı konulması gereken bir yaklaşımdır. Çünkü hastayı en fazla ilgilendiren konu herhangi bir anda kendisini nasıl hissettiğidir. Bundan başka yan etkilerin baskın olduğu durumlarda, hastalar için profilaksi kavramını kabul etmek iyice güçleşir. İdame nöroleptik tedaviye eşlik eden istenmeyen durumların başında ekstrapiramidal belirtiler, geç diskinezi ve ilaçların ortaya çıkardığı depresyon benzeri durum gelir. Bunların yanısıra kilo alımı gibi yakınmalarda sorun olabilmektedir (14,25).

#### Geç Diskinezi

Geç diskinezi etyolojisindeki en belirgin etken antidopaminerjik ilaçlardır. Atipik nöroleptikler olarak adlandırılan grubun geç diskinezi riskini azalttığı bilinmektedir (17). Nöroleptiklerin doz ve sürelerinin geç diskinezi için bir risk etkeni olmasına karşın aşırı ve uzun süreli nöroleptik kullanımıyla geç diskinezi arasında tutarlı bir bağ mevcut değildir. İleri yaş, alkol kullanımı, glukoz metabolizmasındaki bozukluklar, yüksek plazma fenilalanin düzeyi, mizaç bozukluklarından tedaviye dirençli bir alt grup, önceden varolan beyin işlev bozukluğu (37), sigara kullanımı (28) da geç diskinezi için bildirilen risk etkenleridir. Depo nöroleptiklerin kısa etkili formlara göre daha yüksek oranda risk taşıdığını gösteren herhangi bir bulgu yoktur. Geç diskinezi gelişimi, nöroleptikleri mutlak endike olduğu durumlarda, etkili olabilen en düşük dozlarda kullanarak ve nisbeten düşük antidopaminerjik ilaçlarla tedavi yaparak önlenbilir (18).

Geç diskinezi için kabul edilen radikal bir tedavi yöntemi yoktur. Bu amaçla son yıllarda lityum ve alfa tokoferol (vitamin E) gibi maddeler de denenmektedir (39,45). En uygun yaklaşım nöroleptik dozunu kademeli bir şekilde azaltmak, mümkün olan durumlarda ise kesmektir. Bu aşamadan sonra tedavi gerek-

tiren iki değişik durumla karşılaşılabilir. Geç diskinezi nedeniyle nöroleptik ilacın kesilmesinden sonra, psikotik bir nüks ortaya çıkarsa klozapin gibi bir antipsikotik etkili en düşük dozda kullanılabilir. Tedaviye bir benzodiazepin, karbamazepin veya lityum eklenebilir (18). Risperidon, ritanserin ve zotepin gibi 5 HT2 antagonistlerinin de geç diskinezi şiddetini azalttığı bildirilmektedir (17). Diğer bir durum ise geç diskinezinin belirginleşip günlük işlevselliği bozabilmesidir. Bu durumda antidopamin ilaçlarla geç diskineziyi baskılamak gerekli olabilir. İlimli dozlarla yapılan uzun süreli nöroleptik tedavisi sırasında geç diskinezinin ilerleme riski, bir zamanlar inanılan dan belirgin olarak daha azdır (18). Geç diskinezi belirtileri, nöroleptiklerin verilip verilmemesinden bağımsız olarak 5-10 yıl gibi bir zaman sürecinde, hastaların yaklaşık %50'sinde en az %50'lik bir azalma gösterirler (9).

#### Ekstrapiramidal ve Depresif Belirtiler

Şizofrenik hastaların yarısından fazlası idame tedavisinin seyri sırasında klinik açıdan belirgin depresif belirtilerden yakınır. Son yıllarda, klinisyenler bu tür sorunları olan bazı hastaların durumlarının ilaçlarla kötüleştiğini öne sürmeye başlamışlardır (32). Depresif belirtiler hastanın yaşına, hastalığın süresine bağlı olduğu kadar ilaç dozuna ve nöroleptikler tarafından ortaya çıkarılan ekstrapiramidal sistem belirtilerine de bağlıdır (2). Şizofrenlerde suisid risk faktörleri arasında yüksek doz medikasyonda sayılmaktadır (10). Akatizi ve akinezi, hastanın özlü yaşantıları ve tedaviye uyumu üzerinde ciddi etkileri olabilen belirsiz bir disfori olarak yaşanabilir (33). Akinetik depresyon nöroleptik tedavinin ortaya çıkarabildiği depresif semptomları belirten farmakolojik depresyon kavramının bir değişkeni olarak kabul edilebilir (2) ve antikolinergiklerle yapılan teste süratle yanıt verir (23). Antiparkinson tedaviyle düzelebildiği için şizofrenin seyri sırasında ortaya çıkabilen depresyon tiplerinden ayrılabilen (32) ve giderek uygun bir kavram olmadığı düşünülmektedir.

#### Kilo Alımı

Kilo alımı, bir depo fenotiazin veya tioksanten alan hastaların üçte birinden fazlasında önemli bir sağlık sorunudur. Aynı zamanda bu durum kişinin şişmanlamaya başlamasını algılamasıyla birlikte, tedaviye uyumunu da güçleştirecektir. Haloperidolün kilo almına daha az yol açtığı söylenebilir. Raklopid gibi potent bir depo benzamid preparatının da bu konuda üstünlüğü olduğu söylenmektedir (44).

#### ANTİKOLİNERJİK KULLANIMI

Antipsikotik tedavi altındayken parkinsonizm belirtileri gösteren hastaların oranları %4 ile %68 arasında bildirilmektedir. Düşük oran bulanlar antikolinergiklerin kullanılmasını gereksiz bulurken, yüksek

oran bulanlar bunun tersini savunmaktadırlar (3). Antikolinergiklerin koruyucu kullanımı psikopatolojik semptomları taklit eden bu nedenle de nöroleptik dozunda gereksiz bir artışa yol açabilen akatizi ve akinezi gibi nörolojik belirtilerin görülmesini engeller, hastaların tedaviye uyumlarını artırır (47). Uzun dönem antikolinergik kullanımının geç diskineziye yatkınlık yaratabileceğini destekleyen inandırıcı bulgular yoktur. Bu durum tedavinin erken dönemlerinde parkinsonizm geliştirmeye yatkın olan (ve bu nedenle antikolinergik tedavi alan) hastaların geç diskinezi geliştirmeye yatkın oldukları görüşüyle açıklanmaya çalışılmaktadır (3). Keza, antikolinergiklerin nöroleptiklerin tedavi edici etkinlikleri üzerine olan etkileri belirsizdir (3). Serum nöroleptik etkinliğinin antikolinergiklerle değişmediği bildirilmekle (20) birlikte bu konuda oldukça tartışmalıdır. Antikolinergiklerin kullanımının üçüncü dünya ülkelerinde özel önemleri vardır. Akut nörolojik yan etkiler ortaya çıktığında ulaşım sorunları nedeniyle psikiyatrik tedavi kurumlarına başvurmak güç olabilir. Ayrıca akut distoni gibi bir yan etki batı tıbbına karşı duyulan doğal korkuyu artırabilir ve hastanın ilaca uyumunu bozabilir. Daha az yan etki ortaya çıkaran antipsikotiklerin kullanımı, elde edilebilirliklerinin güçlüğü ve fiyatları nedeniyle mümkün olmayabilir. Bunlarla birlikte, üriner retansiyon, parolitik ileus gibi otonomik yan etkilere yol açabilmeleri, uzun dönem kullanımında hafıza işlevlerini etkileyebilmeleri, hipertermik epizodlar geliştirebilmeleri, yüksek dozlarda ajitasyon, yönelim bozukluğu, hezeyan ve varsanıların eşlik ettiği akut toksik durumlara yol açabilmeleri, öforizan olarak kötüye kullanabilmeleri gibi tehlikeleri de göz önüne alınmalıdır. Ayrıca antipsikotik tedavi altındaki hastaların bir çoğunun parkinsonizm geliştirmede de göz önüne alınarak, antikolinergiklerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Ayaktan tedavi hastası çocuk veya genç bir erkekse, distoni anamnezi varsa, psikiyatrik tedavi kurumlarından uzakta yaşıyorsa tedavinin başlangıcında antikolinergikler iki hafta süreyle verilmelidir. Parkinsonizm geliştirmede, nöroleptik dozunu azaltmak yetersiz kalıyorsa, antikolinergikler kademeli bir artışla verilmeli ve iki aydan sonra kesilmelidir (1). Eğer belirtiler sürerse antikolinergikleri her depo enjeksiyondan sonra bir hafta süreyle uygulamak yeterli olabilir (1,3).

### TEDAVİYE UYUM

Şizofrenlerde tedaviye uyumsuzluk önemli bir problemdir. Psikiyatrik hasta popülasyonundaki ilaç uyumsuzluğu oranı yaklaşık %40-50'dir. Tüm hastaneye kabullerin %20-25'nin ilaç uyumsuzluğunun bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür (13). Şizofren hastalarda bir çok etken uyumsuzluğa yol açabilir. Cinsiyet, yaş, ekonomik güçlükler, ulaşım zorlukları, sosyal uyum bozuklukları, ilaç alımının hatalı uygulanması veya reddi, unutkanlık, özellikle akatizi

gibi ekstrapiramidal yan etkiler, tedavi süresi, sağlıkla ilgili beklenti ve inançlar, tedavinin profilaktik amaçla yapılması gibi etkenler tedaviye uyumu güçleştirmektedir (4,13,15,18). İçgörünün tedaviye uyuma katkısı olmasına karşın, içgörüsü olmayan hastaların da tedaviyi kabul ettikleri ve yarar gördükleri belirtilmektedir. Bu durumun tersi, yani içgörüsü olan bir hastanın da ilaç tedavisine uyumsuzluğu söz konusu olabilmektedir (11). Paranoid belirtiler ve grandiyözite ilaç tedavisine uyumu bozarlarken, kişinin yaşadığı depresyon ve anksiyetenin büyüklüğü uyumu artırmaktadır (13,38). Başlangıçta, tedaviye uyumu sağlamak amacıyla sunulan uzun etkili nöroleptiklerin, bu amaca ulaşmada başarısız kaldıkları gözlenmiştir (4). Hekimin hasta ve yakınlarıyla ilişkisi, hastanın ve ailenin eğitimi, psikososyal tedavi yöntemleri, özgül davranışsal yöntemler hastanın tedaviye uyumunu artırmaktadırlar (5).

### KAYNAKLAR

- 1- Abas MA, Acuda SW, Broadhead JC, Chagwedara JV ve ark. WHO Consensus Statement. Br J Psychiatry 156, 619-620, 1990.
- 2- Altamura CA, Mauri MC, Leva P: Depressive symptoms in chronic schizophrenia; clinical and pharmacological variables: Biological psychiatry Volume 1 (Eds: G. Racagni, N. Brunello, T. Fukuda) Elsevier science Publishers 1991; p: 583-586.
- 3- Barnes TRE: Comment on the WHO consensus statement. Br J Psychiatry. 156, 413-414, 1990.
- 4- Bartko G, Herczeg I, Zador G: Clinical symptomatology and drug compliance in schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 77, 74-76, 1988.
- 5- Beitchman JH: Childhood schizophrenia; A review and comparison with adult-onset schizophrenia: Psychiatric Clinics of North America 8, 793-814, 1985.
- 6- Bellantuono C, Long-term neuroleptic treatment of schizophrenia; a review of follow-up studies: Biological Psychiatry Vol 1 (Eds: G. Racagni, N. Brunello, T. Fukuda) Elsevier Science Publishers 1991, p: 441-443.
- 7- Carpenter WT, Hanlon TE, Heinrichs DW, Summerfelt AT et al: Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients; Outcome results: Am J Psychiatry 147, 1138-1148, 1990.
- 8- Carpenter WT, Douglas W, Heinrichs TE, Hanlon A: Comparative trial of pharmacologic strategies in schizophrenia: Am J Psychiatry 144, 1466-1470, 1987.
- 9- Casey DE: Tardive dyskinesia: The long-term outcome Biological Psychiatry Vol 1 (Eds: G. Racagni, N. Brunello, T. Fukuda) Elsevier Science Publishers 1991, p: 587-589.
- 10- Cheng KK, Leung CM, Lo WH, Lam TH: Risk factors of suicide among schizophrenics: Acta Psychiatr Scand 81, 220-224, 1990.
- 11- David AS: Insight and psychosis: Br J Psychiatry 156, 798-808, 1990.
- 12- Dencker ST ve ark: Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable: Acta Psychiatr Scand 73, 181-185, 1986.
- 13- Docherty JP, Fiester SJ: The therapeutic alliance and compliance with psychopharmacology: American Psychiatric Press Review of Psychiatry Vol 4, 1985, p: 607-632.
- 14- Driscoll PL: Maintenance medication for chronic schizophrenics; risk/benefit assessment: Perspectives In Psychiatric Care, 23, 104-111, 1985.
- 15- Falloon IRH: Developing and maintaining adherence to long-term drug-taking regimens: Schizophrenia Bulletin 10, 412-417, 1984.
- 16- Faraone SV, Young AS, Brown WA: neuroleptic nonresponse and affective symptoms; A two year prospective study of schizoph-

- renic out patients: *Psychiatry Research* 28, 315-321, 1989.
- 17- Gerlach J: New antipsychotics; Classification, efficacy and adverse effects. *Schizophrenia Bulletin* 17, 289-309, 1991.
- 18- Gerlach J, Casey DE: Tardive dyskinesia: *Acta Psychiatr Scand* 77, 369-378, 1988.
- 19- Herz ve ark: *Arch. Gen. Psychiatry*: 48, 333-339, 1991.
- 20- Hitri A,B-Craft R, Sethi R ve Sinha D: Drug levels and anti-parkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients: *Clinical Neuropharmacology* 10, 261-271, 1987.
- 21- Interbitzin LB, Lewine RRJ, Gloersen BA: Fluphenazine decanoate; A clinical problem. *AM. J. Psychiatry* 146, 88-91, 1989.
- 22- Johnson DAW, Wright NF: Drug prescribing for schizophrenic out-patients on depot injections: *Br J Psychiatry* 156, 827-834, 1990.
- 23- Johnson DAW: Depression in chronic schizophrenia *Biological Psychiatry* Vol 1 (Eds: G.Racagni, N.Brunello, T.Fukuda) Elsevier Science Publishers 1991, p: 556-559.
- 24- Jolley AG ve ark: Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients; Clinical outcome at one year. *Br. Med J.* 298, 985-990, 1989.
- 25- Kane JM: Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia: *Acta Psychiatr Scand* 82(suppl 358), 151-157, 1990.
- 26- Kane JM, Lieberman JA: Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia: *Psychopharmacology in association with the American Collage of Neuropsychopharmacology The third generation of progress: 5Ed: Herbert Y.Meltzer*) Raven Press Books New York 1987, p:1103-1109.
- 27- Kane JM: Neuroleptic treatment of schizophrenia: *Handbook of schizophrenia Vol.2 (Neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia)* (Ed: H.A. Nasrallah) Elsevier Science Publishers B.V 1987, p: 179-201.
- 28- Kirch DG, Wing LL, Li R, Wyatt RJ: Nicotine and tardive dyskinesia: *Biological Psychiatry* Vol.1 (Eds: G.Racagni, N.Brunello, T.Fukuda) Elsevier Science Publishers 1991, p:621-623.
- 29- Kissling W: Duration of Neuroleptic Maintenance Treatment: Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia (Ed: Wemer Kissling) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991, p: 94-107.
- 30- Loonen AJM: Long-acting neuroleptics: Criteria for the choice of neuroleptics: *Janssen Pharmaceutica* 66-78, 1989.
- 31- Lydiard RB, Laird LK (Çev. Ö. Çermik): Antipsikotik ilaçlara cevabın önceden belirlenmesi: *Türk Psikiyatri Dergisi* 1,39-44, 1990.
- 32- Marder SR, May PRA: Benefits and limitations of neuroleptics-and other forms of treatment-in schizophrenia *American Journal of Psychotherapy* XL, 357-369, 1986.
- 33- Marder SR, Putten T, Wirshing WC, Aravagiri M ve Hicks-Gray T: Subjective experiences of extrapyramidal side-effects in schizophrenia: *Biological Psychiatry* Vol. 1 (Ed: G. Racagni, N. Brunello, T.Fukuda) Elsevier Science Publishers 1991: 590-591.
- 34- Marder Sr. ve ark: Plasma levels of fluphenazine decanoate. Relationship to clinical response: *Br J Psychiatry* 158, 658-665, 1991.
- 35- Müller HJ, Schmid-Bode W, Cording ve ark. Psychopathological and social outcome in schizophrenia versus affective/schizo-affective psychoses and prediction of poor outcome in schizophrenia. Results from a 5-8 year follow-up: *Acta Psychiatr Scand* 77, 379-389, 1988.
- 36- Özmen E, Kantarcı E, Arkonaç O: Şizofrenide pozitif/negatif ayırımı üzerine: Yayın için hazırlanmıştır.
- 37- Özmen E, Arkonaç O: Geç diskineziler ve beyin işlev bozukluğu: Yayın için hazırlanmıştır.
- 38- Pan PC, Tantan D: Clinical characteristics, health beliefs and compliance with maintenance treatment; a comparison between regular and irregular attenders at a depot clinic: *Acta Psychiatr Scand* 79, 564-570, 1989.
- 39- Perry PJ, Bruce A: Dosing of Antipsychotics: *Clinical Psychopharmacology Seminar Department of Psychiatry: College of Pharmacy* 21-29, 1990.
- 40- Perry PJ, Bruce A: Tardive Dyskinesia: *Clinical psychopharmacology Seminar Department of Psychiatry: College of Pharmacy* 39-49, 1990.
- 41- Perry PJ, Bruce A: Neuroleptic Maintenance Therapy: *Clinical Psychopharmacology Seminar Department of Psychiatry: College of Pharmacy* 9-14, 1990.
- 42- Pickar D, R. Owen R ve E. Litman R: New Developments in the pharmacotherapy of schizophrenia: *American Psychiatric Press Review of Psychiatry* Vol 10 (Eds: Alan Tasman, Stephen M. Gold Finger) Washington D.C. 1991: 98-115
- 43- Seeman MV: Clinical and demographic correlates of neuroleptic response: *Can J Psychiatry* 30: 243-245, 1985.
- 44- Silverstone T: Clinically relevant differences between antipsychotic compounds: *Acta Psychiatr Scand* 82: (Suppl. 358), 88-91, 1990.
- 45- Tuğlular I: Uzun etki süreli nöroleptikler: *Psikiyatride İlaç Kullanımı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bomova-İzmir* 155-160, 1991.
- 46- Vaddadi KS: Essential fatty acids and alpha-tocopherol supplementation in tardive dyskinesia: *Biological Psychiatry* Vol 1 Elsevier Science Publishers: 1991 618-620.
- 47- Wistedt B: Neuroleptic Treatment Strategies and Practical Problems During Drugs Withdrawal: *Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia* (Ed: W. Kissling) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991: 26-29
- 48- World Health Organization: Heads of Centres Collaborating in WHO Co-ordinated Studies on Biological Aspects of Mental Illness: Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: *A Consensus Statement: Br J Psychiatry* 156, 412, 1990.