

NÖROLEPTİK İDAME TEDAVİSİNİN KESİLMESİ

Doç. Dr. Oğuz ARKONAÇ*, Dr. Faruk ASLANER**, Dr. Arif VERİMLİ***

ÖZET

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde en az dört yıldan bu yana yatmakta olan DSM-III kriterlerine göre şizofreni tanısı almış 53 hasta kullanmakta oldukları nöroleptikler aniden kesildikten sonra 8 hafta süre ile izlenmişlerdir. Tedaviden önce ve tedaviden sonra saptanmış olan psikopatolojik işaretlerin ilaç kesildikten sonra istatistik olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir.

SUMMARY:

53 chronic schizophrenic patients who have been receiving neuroleptic treatment for at least four years were followed after abrupt discontinuation of their medication. In the following period, schizophrenic symptomatology peaked at 4'th and 5'th weeks.

GİRİŞ: 1950'lerin başından bu yana nöroleptik (antipsikotik) ilaçların tedavide kullanım alanının ve sıklığının artması yanında, bu ilaçlarla ilgili artan bilimsel çalışmalar etkilerini, yan etkileri gibi bir çok konuda giderek büyüyen bilgi birikimine yol açmıştır.

Şizofrenik bozuklukların tedavisinde anahtar olma özelliğini koruyan nöroleptik ilaçlar bazı semptom ve sendromları düzelttiği gibi hastaların sosyal çevresi ile ilişkilerini, huyunu ve kişiliğini diğer bir deyişle "Dünyada oluş" şeklini değiştirmektedir. Böylesine etkili bir tedavinin ne dozda, ne kadar sürdürülmesi gerektiği sorusu sık tartışılmış önemli bir konu olma özelliğini sürdürmektedir.

Yapılan bazı araştırmalarda, uzun süre ilaç kullanmış kronik hastalarda eğer belirtiler kontrol altında ise ilaç almayı sürdürmenin bir yararı olmayacağı ileri sürülürken (3), karşıt olarak nöroleptiklerin kesilmesinden sonra ortaya çıkan ve kendine özgü belirtiler taşıyan klinik tabloların ortaya çıkabileceği de belirtilmiştir (2).

Ülkemizde, gerek ilaç masraflarının büyük boyutlara erişmesi, yan etkilerden hoşnutsuzluk vb. nedenler gerekse psikiyatrik bilimsel araştırmalarda nöroleptik tedavisinin ne zaman kesilmesi ge-

rektiği sorununun kesin sınırlarla belirlenmemiş olması nedeni ile, hastanemizdeki en az dört yıldan bu yana yatmakta olan ve şizofreni tanısı almış kronik hastalarda nöroleptik tedavisinin kesildiği 8 hafta içinde ortaya çıkacak klinik tabloları incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde en az dört yıldan bu yana yatarak tedavi görmekte olan DSM-III kriterlerine göre şizofrenik bozukluk tanısı almış 53 kronik hasta incelenmiştir. DSM-III kriterlerine göre şizofrenik bozukluğu karşılamayan hiçbir hasta araştırmaya alınmamıştır.

Araştırmaya alınan 53 hastanın 24'ü erkek, 29'u kadındır. Tüm grubun yaş ortalaması 46 olup erkek hastaların yaş ortalaması 48.7, kadın hastaların yaş ortalaması 44'tür.

Hastalar dört ayrı nöroleptik tedavide iken dosyaları ayrı ayrı incelenmiş, yeniden psikiyatrik muayeneleri yapılarak değerlendirilmiş olup nöroleptik kullandıkları dönemdeki psikiyatrik ve özellikle ekstrapiramidal belirtiler teker teker kaydedilmiştir.

Tedavi altındaki bu hastaların kullandıkları nöroleptik ilaçlar aniden kesilerek 8 haftalık ilaçsız bir dönem içinde haftada bir olmak üzere psikiyatrik ve özellikle ekstrapiramidal belirtiler açısından nörolojik değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır.

Hastalar aşağıdaki 5 yaş grubuna ayrılarak incelenmişlerdir.

- a) 0-20 arasında hasta yoktur.
- b) 21-30 arasında 3'ü kadın toplam 4 hasta.
- c) 31-40 arasında 9'u kadın toplam 13 hasta.
- d) 41-50 arasında 8'i kadın toplam 17 hasta.
- e) 51- yukarısı 9'u kadın toplam 19 hasta.

Araştırmanın başlangıcında, grubun tedavi altında iken kullandığı nöroleptikler haloperidol, chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine olup anlatım ve yorumlama kolaylığı açısından haloperidol eşdeğer dozları aşağıdaki gibi hesaplanarak gruplanmıştır.

- 1 mg fluphenazine — 1 mg haloperidol
100 mg thioridazine — 2.1 mg haloperidol

*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birim Şefi. **Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başasistanı. ***Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi Başasistanı.

1 150 mg chlorpromazine — 3 mg haloperidol.

	Kadın	Erkek	Toplam
Haloperidol	9	17	26
Chlorpromazine	8	2	10
Thioridazine	4	2	6
Fluphenazine	8	3	11

Tablo: 1 Hastaların kullanmakta oldukları nöroleptiklerin cinsine göre dağılımları.

Eşdeğer dozlar hesaplandığında, 27 hasta 0-10 mg/gün, 7 hasta 10-25 mg/gün, 15 hasta 26-50 mg/gün, 4 hasta 51-75 mg/gün haloperidol veya eşdeğeri dozda nöroleptik kullanmaktaydı.

Araştırmaya alınan kronik şizofrenik bozukluk gösteren hastalar gerek araştırmanın başlangıcında nöroleptik tedavisi altında iken gerekse nöroleptiğin aniden kesilerek izlendikleri 8 hafta içinde aşağıdaki skalaya göre değerlendirilmişlerdir.

1) FİZYOLOJİK İŞLEV BOZUKLUĞU

- Uykuya dalmakta güçlük hafif sempt. uykunun bölünmesi, iştah azalması.
- Uykunun olmaması, şiddetli semptom

2) SOSYAL İŞLEV BOZUKLUĞU

- Sözle karşı gelme, huysuzluk hafif semptom hırçınlık
- Fiziksel karşı gelme, şiddetli semptom saldırganlık

3) REHABİLİTASYON FAALİYETİNE KATILMA BOZUKLUĞU

- İsteksizlik veya devamsızlık hafif semptom
- Kesinlikle katılmamaları şiddetli semptom

4) PSİKOPATOLOJİ

- a) Duygulanım ifadesinde bozukluk
 - Öforik veya kısıtlılığı hafif semptom
 - Düz, kör veya öfkeli olması şiddetli semptom
- b) Çağrışım bozukluğu
 - Azalma veya artma hafif semptom
 - Gevşeme veya ileri derecede gevşeme şiddetli semptom
- c) Sanrı
 - Sanrılarını kontrol edebilmesi hafif semptom
 - Sanrılarını doğrultusunda hareket şiddetli semptom
- d) Varsanı
 - Varsanısını kontrol edebilmesi hafif semptom
 - Varsanı doğrultusunda hareket şiddetli semptom

e) Hareket bozukluğu

- Hafif anormal hareketler hafif semptom
- Stereotipi, mannerizm, ekopraksi şiddetli semptom

5) EKSTRAPİRAMİDAL BELİRTİLER

- a) Akut
 - Parkinsonizm
 - Akinezi
 - Akatizi
- b) Geç
 - Tardiv Diskinezi
 - Diğer

Araştırmada, hastaların nöroleptik kullandıkları dönemde saptanan belirti ve bulguların görülme oranları ve şiddetleri, nöroleptiğin kesilerek belirti ve bulguların zirveye çıktığı dönemde görülme oran ve şiddetleri karşılaştırılmıştır.

Ayrıca hastaların kullandıkları nöroleptik dozu ile, nöroleptiğin kesilmesinden sonra ortaya çıkan belirti ve bulgular arasında ilişki araştırılmış, hangi belirti veya bulgunun, hangi dozda, ortalama kaç günde zirveye çıktığı incelenmiştir.

İstatistiksel anlamlılık kolmagorov-Simirnov testi ile araştırılmıştır.

BULGULAR: 53 kronik şizofrenik hastanın ele alındığı bu araştırmanın bulguları aşağıda sıralanmış olan başlıklar altında toplanmıştır.

i) Nöroleptik tedavisinde iken aniden ilacın kesilmesini izleyen 8 haftalık süre içinde hastalara göre semptomların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'den de görüleceği gibi araştırmanın başlangıcında yani nöroleptik tedavisi altında iken en sık rastlanan semptomlar sırası ile duygulanım ifadesinde bozukluk, çağrışım bozukluğu, sosyal işlev bozukluğu, varsanı, rehabilitasyon faaliyetlerine katılma bozukluğu ve sanrılardır. Ekstrapiramidal bozukluk olarak yalnızca 5 hastada parkinsonizm ve bir hastada akatizi hali görülmüştür. Tablonun genel değerlendirilmesinde anlaşılacağı gibi nöroleptik tedavinin kesilmesini izleyen 8 haftalık süre içinde hemen hemen tüm psikopatolojik semptomların arttığı, alevlendiği görülmektedir. Bu artma fizyolojik işlevlerdeki bozuklukta 5. hafta, sosyal işlevlerdeki bozuklukta 4. ve 5. haftalarda, duygulanım faaliyetlerine katılma bozukluğunda 4. ve 5. haftalarda, rehabilitasyon faaliyetlerine katılma bozukluğunda 4. ve 5. haftalarda, duygulanım ifadesindeki bozuklukta 3, 4 ve 5. haftalarda, hareket bozukluğunda ise 3. ve 4. haftalarda zirveye ulaşmıştır. Zaten az görülen ekstrapiramidal bozukluklardan parkinsonizm, akinezi ve akatizi 3, 4, 5. haftalarda artma eğilimi göstermişlerdir.

Tardiv diskinezi ve diğer geç ekstrapiramidal belirtilere hiç rastlanmamıştır.

	Tedavi altında	Nöroleptik tedavisi kesildikten sonra								
		I. Hafta	II	III.	IV.	V.	VI	VII.	VIII.	
Fizyolojik işlev bozukluğu	1	5	15	27	29	34	30	28	27	x
Sosyal işlev bozukluğu	18	22	26	35	37	37	32	31	29	x
Rehabilitasyon faaliyetlerine katılma bozukluğu	8	10	14	20	26	27	23	22	20	x
Duygulanım ifadesinde bozukluk	48	48	51	52	51	46	42	40	37	
Çağrışım bozukluğu	23	23	30	37	36	38	33	31	28	x
Sanrı	7	8	15	19	19	19	16	16	15	x
Varsanı	11	12	17	22	23	22	21	19	17	x
Hareket bozukluğu	7	8	20	30	28	25	25	23	21	x
Parkinsonizm	5	7	9	10	10	10	7	6	6	
Akinezi	0	0	4	4	4	3	2	3	1	
Akatizi	1	1	3	3	6	5	4	3	2	
Tardive Diskinezi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diğer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

TABLO: 2 Nöroleptik tedavisinin kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde görülen semptomların sayısal dağılımı (sayılar hasta sayısını göstermektedir).

x İstatistiksel anlamlılık taşıyan

Nöroleptik kesilmesinden sonra görülen tüm semptomlardaki bu artış genellikle 4. ve 5. haftalarda kümelenmiş görülmektedir.

İstatistiksel değerlendirmede cinsler arasında bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$)

Tüm hastalar ele alındığında, nöroleptik tedavisi altında saptanan belirti ve bulguların görülme nispetleri ile bu belirti ve bulguların artarak zirveye çıktığı dönemde görülme nispetleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu fark sosyal işlevlerdeki bozuklukta daha belirgindir ($p < 0.01$).

ii- Nöroleptik tedavisi altında iken ve nöroleptiklerin kesilmesi ile belirti ve bulguların artarak zirveye çıktığı dönemde görülen belirti ve bulguların şiddet dereceleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Nöroleptik tedavisi altında iken saptanan hafif belirti ve bulguların ilacın kesilmesini takiben zirveye çıktığı dönemde şiddetlendiği, nöroleptik tedavisi altında saptanmamış belirti ve bulguların ortaya çıktığı ve şiddetli olarak saptanmış belirti ve bulguların ise hasta sayısal dağılımı olarak art-

tığı belirlenmiştir. Bu fark tüm hastalar ele alındığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

iii- Hastaların nöroleptik tedavisi altında iken kullandığı nöroleptik dozu ile ilacın kesilmesinden sonra artan veya ortaya çıkan semptomlar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Diğer bir deyişle semptomların görülme nispetleri doz ile ilişkili midir? Tablo 4'de kullanılan nöroleptik dozu ile kesilmeden sonra semptomların zirveye çıktığı dönemdeki görülme nispetleri gösterilmiştir.

Hastaların kullanmakta oldukları nöroleptiklerin haloperidol eşdeğer dozu ile semptomların görülme nisbetleri dikkati değer farklılık göstermemektedir.

iv- Hastaların kullanmakta oldukları nöroleptiğin haloperidol eşdeğer dozu ile nöroleptiğin kesilmesinden sonra semptomların artarak zirveye çıktığı süreler arasında önemli bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$). Başka bir ifade ile nöroleptik dozu arttıkça semptomların zirveye çıkma süreleri kısalmaktadır (Tablo 5).

SEMPTOMLAR	Nöroleptik tedavi altında			Nöroleptik tedavi kesildikten sonra		
	Sempt. yok	Hafif	Şiddetli	Sempt. yok	Hafif	Şiddetli
Fizyolojik işlev bozukluğu	52	1	0	14	7	32
Sosyal işlev bozukluğu	35	17	1	9	9	35
Rehabilitasyon faaliyetine katılma bozukluğu	45	7	1	16	9	28
Duygulanım ifadesindeki bozukluk	5	25	23	0	7	46
Çağrışım bozukluğu	30	16	7	6	11	36
Sanrı	46	4	3	26	8	19
Varsanı	42	10	1	28	11	14
Hareket bozukluğu	46	5	2	17	11	25
Parkinsonizm	48	5	0	40	7	6
Akinezi	53	0	0	50	2	1
Akatizi	52	1	0	47	3	3
Tardive diskinezi	53	0	0	53	0	0
Diğer	53	0	0	53	0	0

TABLO: 3 53 hastada nöroleptik tedavi altında ve nöroleptik tedavi kesildikten sonra semptomların şiddet dereceleri.

	mg/gün 0-10 (T:27)	mg/gün 11-25 (T:7)	mg/gün 26-50 (T:15)	mg/gün 51-75 (T:4)
Fizyolojik İşlev Bozukluğu	18	5	12	4
Sosyal İşlev Bozukluğu	18	7	14	4
Rehabilitasyon Faaliyetlerine Katılma Bozukluğu	15	5	12	4
Duygulanım İfade Bozukluğu	27	7	15	4
Çağırışım Bozukluğu	23	6	15	3
Sanrı	10	2	9	3
Varsanı	13	3	7	2
Hareket Bozukluğu	16	5	10	4
Parkinsonizm	5	1	4	1
Akinezi	1	1	2	0
Akatizi	2	0	2	1
Tardive Diskinezi*	0	0	0	0
Diğer	0	0	0	0

TABLO: 5 Hastaların kullanmakta oldukları nöroleptiğin dozu ile nöroleptiğin kesilmesinden sonra saptanan semptomların zirveye çıkma süreleri (gün olarak)

	0-10 mg/gün	11-25 mg/gün	26-50 mg/gün	51-75 mg/gün
Fizyolojik İşlev Bozukluğu	40	35	22	19
Sosyal İşlev Bozukluğu	30	30	26	18
Rehabilitasyon Faaliyetlerine Katılma Bozukluğu	35	33	30	18
Duygulanım İfade Bozukluğu	20	20	10	9
Çağırışım Bozukluğu	24	20	16	11
Sanrı	32	32	18	13
Varsanı	26	25	19	13
Hareket Bozukluğu	30	24	23	20
Parkinsonizm	5-23	3-17	2-11	1-19
Akinezi	33	1	0	0
Akatizi	5-30	15	9	9
Tardive Diskinezi	0	0	0	0
Diğer	0	0	0	0

TABLO: 5 Hastaların kullanmakta oldukları nöroleptiğin dozu ile nöroleptiğin kesilmesinden sonra saptanan semptomların zirveye çıkma süreleri (gün olarak)

SONUÇ VE TARTIŞMA: En az dört yıldan bu yana şizofrenik bozukluk tanısı ile nöroleptik ilaçlarla tedavi edilmekte olan 53 hastanın ilaçlarının aniden kesilmesi ve sekiz hafta süre ile izlenerek değerlendirilmesini içerir bu araştırmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1- Nöroleptik tedavisi görülürken tesbit edilen psikopatolojik belirti ve bulguları gösteren hasta sayısı ile tedavinin kesilmesini izleyen sürede psikopatolojik belirti ve bulgu gösteren hasta sayısı arasında anlamlı fark görülmüştür. İlacın kesilmesi ile psikopatolojik belirti ve bulguları gösteren hasta sayısında bir artış olmuştur. Diğer bir anlam ile, ilacın kesilmesi ile psikopatolojide bir alevlenme olmuştur. Bu alevlenme ya tedavi altında görülmeyen belirti ve bulguların ortaya çıkması ya da olanın daha da şiddetlenmesi şeklinde olmuştur.

Bu sözü edilen alevlenme ya da hastalığın kötüleşmesi ilacın kesilmesini izleyen birinci haftadan başlayarak 3, 4 ve 5. haftalarda zirveye çıkmıştır. Ancak duygulanım ifadesindeki bozukluk da aynı dönemlerde hafifçe artış gösterse de bu istatistiksel anlam taşımamaktadır. Zaten nöroleptik etkisi altında iken de hastaların çoğunluğunda saptanan semptomdur.

Nöroleptiğin kesilmesi ile önemle izlenen belirti ve bulgulardan biri de ekstra piramidal sistem bulgularıdır. İlacın kesilmesi ile önceden 5 hastada görülen parkinsonizm 10 hastaya çıkmış, bu artış yine 3, 5 ve 5. haftalarda olmuş, ancak anlamlı bulunmamıştır.

Akinezi, akatizi de benzer bir durum göstermiştir.

8 haftalık izleme süresi içinde tardive diskinezi ve diğer geç ekstrapiramidal hiç görülmemiştir.

Kısaca özetlenirse, ilacın kesilmesini izleyen 4 ve 5. haftalarda hastalarda önemli bir psikopatolojik kötüleşme olmuş, bu kötüleşme ekstrapiramidal yan etkiler alanında olmamıştır.

2- Hastaların tedavi sırasında kullandıkları nöroleptiğin dozu ile kesilme sonrasında saptanan belirti ve bulgular arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ancak yüksek doz nöroleptik kullanan hastalarda hastalığın kötüleşmesi ya da belirti ve ya bulguların zirveye çıkışı daha erken olmaktadır.

Johnson ve arkadaşları 1-4 yıl süre ile depo nöroleptik tedavisi almakta olan şizofrenik hastaları 12-48 ay süre ile ilaçsız izlemişler ve bu araştırmanın sonucuna benzer şekilde ilaçsız kalan hastalarda psikopatolojik alanda bir kötüleşmeden söz etmişlerdir. Hatta uzun izleme süresi içinde hastalarını tekrar hastaneye yatırmak gereği duymuşlardır (4).

Demars ve arkadaşları 5 yıldan önce ilaçla te-

daviyi kesmek sonucunda, hastalığı kontrol altına alabilmek için daha yüksek doz ilaca gerek duyulduğundan söz etmişlerdir. (1)

Kronik şizofrenide tedavinin uzun süreli devam etmesi gerektiği daha çok taraftar bulmaktadır (6, 7)

Kane ve arkadaşları ilacı tümüyle kesmek yerine ilaçları daha az dozda ve iyi bir seçimle kullanmak gerektiğini ileri sürmüşlerdir (5).

Bu araştırmanın sonuçları sözü edilen düşünce ya da sonuçlarla uygunluk içindedir. Ancak yüksek dozda ilaç kullanarak kontrol altına alınabilen hastalarda kötüleşmenin erken ortaya çıkması daha az dozda sürekli tedavi önerisine dikkatle bakılması gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim Johnson ve arkadaşları 18 ay sonunda izledikleri hastalarına daha etkili olmak gereğini duymuşlardır (4).

Özellikle uzun süre, yüksek dozda nöroleptik kullanan hastalarda dikkat edilmesi gereken şey tardive diskineziden kaçınmaktır. Tardive diskinezi ve diğer geç ekstrapiramidal yan etkilere bu araştırma süresince hiç rastlanmamıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki uzun süreli nöroleptik tedavisi uygulanan hastaların kullandıkları ilaçlar kesildiğinde semptomdan semptoma değişmek üzere hastaların %65-75 kadarında önceden saptanmayan belirtiler ve bulgular çıkmakta ya da belirti ve bulgular şiddetlenmektedir. Diğer yünden 4-5 yıldır nöroleptik tedavi görmekte olan kronik şizofrenik hastaların hiç azımsanmayacak, %25-35 gibi bir kısmı ilaçsız olarak değerlendirilen hususlarda uyumlu bir şekilde yaşayabilmektedirler.

KAYNAKLAR:

- 1- Demars, J.C.: Neuromuscular effects of long-term phenothiazine medication, ECT and Leucotomy. J. Nerv. Ment. Dis. 143: 73-77, 1966
- 2- Deniker, P., Ginestet, D: Neuroleptiques, Enycl. Med Chir. Psychiat. Vol 3 1973 p: 37860
- 3- Ey, H., Bernard P., Brisset, C.H: Manuel de psychiatrie, Masson, Paris, 1978 p: 1119-1127
- 4- Johnson, D.A.W: The expectation of outcome for maintenance therapy in chronic schizophrenin B. J Psychiatry 128: 246-250, 1976
- 5- Kane, J. M., Rifkin, A., Ouitkin F. Nayak, D. Saraf, K: Low dose fluphenazine decanoate in maintenance treatment of schizophrenin. Psychiat Res. 341-345, 1979
- 6- Leff, J. P. Wing, J.K: Trials of maintenance therapy in schizophrenin Br Med J 3: 559-604 1977
- 7- Woggen, B: Neuroleptica-Absetzversuche bei chronisch schizophrenen Patienten Int. Pharmacopsychiat 14: 34-39. 1979