

Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi

MAINTENANCE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Özcan UZUN*, Fuat ÖZGEN**, Aytekin ÖZŞAHİN***

* Yrd.Doç.Dr., GATA Psikiyatri AD,

** Doç.Dr, GATA Psikiyatri AD,

*** Prof.Dr., GATA Psikiyatri AD, ANKARA

Özet

Antipsikotikler şizofreninin sadece akut atağının tedavisinde değil, sürdürüm döneminde relapsların önlenmesinde de kullanılmaktadır. Ancak, sürdürüm döneminde ilaç seçimi, uygulama yolu, ilaç etkinliği, ilaç dozu ve tedavinin süresi gibi konularda önemli sorunlarla karşılaşmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Sürdürüm tedavisi, Antipsikotikler

T Klin Psikiyatri 2001, 2:8-12

Summary

It is commonly accepted that antipsychotic drugs are used not only in the treatment of acute episodes, but also in preventing relapse of psychotic illness in patients diagnosed with schizophrenia. But frequently encountered problems are choice of drugs, long-term efficacy, route of neuroleptic administration, drug dose, and duration of treatment in maintenance treatment period.

Key Words: Schizophrenia, Maintenance treatment, Antipsychotics

T Klin J Psychiatry 2001, 2:8-12

Şizofreni ataklarla seyreden, kişinin sosyal uyumunu ve işlevselliğini etkileyen, kronik gidişli bir bozukluktur. Sürdürüm tedavisinin amacı atakları, hastaneye yatışları azaltmak, tedaviye uyumu sağlamak ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini artırmaktır.

Çalışmalar, şizofrenide sürdürüm tedavisinin gerekliliğini göstermiştir. 3700 olguyu kapsayan bir değerlendirmede sürdürüm tedavisinin şizofrenide yeni atakları önlediği bildirilmiştir (1). Bir yıllık izlemde, ilaç almayan şizofreni olgularında relaps oranı yaklaşık %75 iken antipsikotik kullanılanlarda %10-20 olarak bulunmuştur (2). Beş yıllık izlemde ise, ilaç almayan ilk atak olguların %80'inde, birden çok atak geçirmiş olguların %53-100'ünde relaps gözlenmiştir (3-7).

Geliş Tarihi: 24.07.2000

Yazışma Adresi: Dr.Özcan UZUN
GATA Psikiyatri AD
06018, Etlik, ANKARA

Sürdürüm tedavisinde farmakolojik ve psikososyal yaklaşımlar bir arada düşünülmelidir. Araştırmalar antipsikotik ilaçlar ile psikososyal yöntemlerin kombine edilmesinin oldukça iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Sadece antipsikotik kullanma yerine, bu şekildeki kombine yaklaşımların relaps oranlarını ve hastaneye yatışları azalttığı, işlevselliği ve yaşam kalitesini ise artırdığı bulunmuştur (8).

Bu yazıda sürdürüm tedavisinin farmakolojik yönünün ilkeleri üzerinde durulacaktır.

İlaç Seçimi

Sürdürüm tedavisinde, hastalığın daha önceki dönemlerinde kullanılarak etkili bulunan, yan etkileri tolere edilebilen, oral veya depo şeklindeki uygulama yoluna uygun ve ekonomik olarak sağlanabilen ilaç kullanılmaya devam edilmelidir (9, 10). Ancak, farklı ilaç düzenlemesini gerektirecek durumlar da ortaya çıkabilir.

1. Relaps: Sürdürüm döneminde standart dozda veya doz azaltıldığında relaps görülebilmekte-

dir. Bu durumda uygulanan ilaç dozunun artırılması önerilir (11). İlaç dozunun tolere edilebilen en yüksek doza kadar artırılmasına karşın belirtiler baskılanamazsa farklı sınıftan bir ilaca geçilebilir (9). Relaps durumunda diğer bir seçenek de ilaç güçlendirmesi (augmantasyon) yapılmasıdır. Yan etkiler nedeniyle dozun yükseltilemediği durumlarda da ilaç güçlendirmesi yapılabilir (11). Bu uygulamada, antipsikotikler, agresyon durumunda karbamazepin veya valproatla, depresif veya instabil duygulanımın olduğu durumlarda lityum veya SSRI'larla, insomnia veya ajitasyonun olduğu durumlarda ise benzodiazepinlerle birlikte kullanılır (12-14).

2. Tardif diskinezi (TD): TD'nin uzun süreli antipsikotik kullanımı sonucu striatal D2 reseptörlerinin artışına (up-regülasyon) bağlı olarak geliştiği kabul edilir. Teorik olarak hem klasik, hem de atipik antipsikotik ilaçlar TD'ye yol açabilir. Ancak atipikler için bu risk oldukça düşüktür (15). Bu nedenle sürdürüm tedavisi sırasında ortaya çıkan TD hafif şiddette ise bir atipik antipsikotiğe geçilmesi önerilir. Eğer TD ağır şiddette ise özellikle klozapinin kullanılması daha yararlı olabilir. Klozapinin TD'ye yol açmadığı gibi, TD belirtilerini %60 oranında baskıladığı iddia edilmektedir (16). Atipik antipsikotikler antiparkinson-antiakatazi ajanlara rağmen dirençli ekstrapiramidal belirtilerin sözkonusu olduğu durumlarda da tercih edilebilir.

3. Postpsikotik depresyon: Şizofreni olgularının %25'inde görüldüğü bildirilmektedir (17). Tedavisinde, kullanılan antipsikotiğin antidepresan bir ilaç ile kombine edilmesi önerilir. Burada SSRI'lar, nefazodon, venlafaksin veya bupropion tercih edilebilir. Kombinasyon etkili olursa tedavi en az 6 ay sürdürülür (9). Postpsikotik depresyon tedavisinde antipsikotik ve antidepresanların yanında psikososyal yaklaşımlar mutlaka birlikte düşünülmelidir (9).

4. Sürdürüm dönemiyle ilgili diğer bir konu antikolinergik ajanların kullanımınıdır. Sürdürüm döneminde olguların yaklaşık %2-90'ında en az bir ekstrapiramidal yan etki izlenmektedir (18-20). Ancak bunların 2/3'ü doz azaltılması ile kontrol altına alınabilmektedir (20). Bu yolla başarı sağlanamayan olgularda antikolinergik ajanlar kullanılabilir. Bunun dışında, profilaktik olarak kullanımları,

DSÖ tarafından kural olarak önerilmemektedir (21). Çünkü antikolinergikler TD'yi predispoze edebilir, otonomik yan etkileri artırabilir, kognitif fonksiyonları etkileyebilir, fatal hipertermik epizodlara, toksik durumlara neden olabilir, kötüye kullanımları olabilir ve nöroleptiklerin etkisini azaltabilirler.

İlaç Dozu

Sürdürüm tedavisinde uygulanacak ilaç dozu tartışılan bir konudur. Rifkin ve ark. 10 mg/gün halo-peridolden daha yüksek dozların şizofrenide terapötik bir yararının olmadığını göstermiştir (22). Başka bir çalışmada 3.4 mg/gün doz haloperidol ile olgularda yeterli antipsikotik yanıt alındığı bildirilmiştir (23). Ancak bir çalışmada da 5 mg/gün doz haloperidole yanıt oranı sadece %6 olarak bulunmuştur (24). Bu sonuçlar, büyük ölçüde seçilen olguların farklı özelliklerde olmasından kaynaklıdır da, tartışmaların odak noktası olmuştur (24). Ancak yüksek doz antipsikotiğin daha fazla yan etkilere yol açtığı ve tedavide uyumsuzluğa neden olduğu herkes tarafından tartışmasız kabul edilmektedir. Bu nedenlerle sürdürüm tedavisinde ilaç dozu "etkin en düşük doz ilaç" olmalıdır (25).

Ancak, "etkin en düşük doz ilaç" için antipsikotik dozunun azaltılması zor ve riskli bir karardır. Zira, düşük doz kullanılan olgularda relaps oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bir yıllık izlemde, Kane ve ark. yüksek doz antipsikotik alanlarda (500-600 mg klorpromazin eşdeğeri) relaps oranını %14 olarak bulmuşken, düşük doz alanlarda (50-60 mg klorpromazin eşdeğeri) %56 olarak bulmuşlardır (26,27). İki yıllık izlemde, Marder ve ark. yüksek doz antipsikotik alanlarda (25 mg flufenazin dekonat eşdeğeri) relaps oranını %36, düşük doz alanlarda ise (5 mg flufenazin dekonat eşdeğeri) %69 şeklinde görmüşlerdir (28,29). Üç yıllık izlemde ise, Johnson ve ark. doz azaltılan olguların birinci yıl %32'sinde, ikinci yıl %56'sında ve üçüncü yıl %70'inde relaps saptamışlardır (30).

Bunlara karşın düşük doz antipsikotik kullanılan olgularda olumlu sonuçlar da izlenmiştir. Bu olgularda göreceli olarak daha az hastaneye yatış olduğu, bazı alanlarda psikososyal uyumlarının daha iyi olduğu, küntlük, psikomotor yavaşlama gibi alanlarda daha iyi düzelme sağlandığı bulun-

Tablo 1. Sürdürüm tedavisinde antipsikotik ilaç dozları*

	Akut dönem		Sürdürüm dönemi	
	Başlama dozu (mg gün)	Ortalama target doz (mg gün) İlk epizod	Tekrarlayan epizod	Ortalama sürdürüm dozu (mg gün)
Haloperidol	2-5	5-10	8-12	5-10
Fluphenazine	2-5	5-10	10-15	5-10
Thioridazine	50-125	250-300	400	300
Olanzapine	5-10	10-15	15-20	10-20
Risperidone	1-2	4	6	4-6
Clozapine	25-50	300	400-450	400
Quetiapine	50-100	300	300-600	300-400
Ziprasidone	25-50	300	400-450	400

*McEvoy ve ark.(1999) *Treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry, 60 (suppl 11):12-20'den değiştirilerek alınmıştır.*

muştur. Bu yararların olasılıkla yan etkilerin azalmasına bağlı olduğu bildirilmektedir (31).

Doz azaltmaya yukarıda sıralanan risk ve yararlar değerlendirilerek karar verilmelidir. Ayrıca, doz azaltılırken olguların bazı özellikleri de dikkate alınmalıdır. İyi veya kötü gidişi gösteren klinik özellikler, çevresel-psikososyal stresler ve remisyon süresinin uzunluğu göz önünde tutulmalıdır. İlaç, üç-altı aylık aralıklarla ve kullanılan dozun %20'sini geçmeyen miktarlarda aşamalı olarak azaltılmalıdır (9).

Dozun azaltıldığı durumda yeni bir atak izlenirse ilaç tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Bu düzenlemede, ilaç dozu ilk atak sırasında kullanılan dozun yaklaşık %20 daha fazlası olmalıdır (9). Tablo 1'de bu durumla ilgili birkaç örnek verilmiştir.

Uygulama Şekli ve Yolu

Farmakolojik tedavi, devamlı ilaç uygulaması veya aralıklı ilaç uygulaması (İng: intermittent treatment, early intervention treatment) şeklinde olabilir. Antipsikotik sürdürüm tedavisi sırasında ortaya çıkan kilo artışı, seksüel disfonksiyon ve tardif diskinezi gibi yan etkiler tedaviye uyumu azaltmakta, yaşam kalitesini bozmaktadır (1). Aralıklı ilaç uygulaması, bu yan etkileri azaltmaya yönelik olarak, relapsın prodromal belirtilerini saptayıp sadece bu dönemde antipsikotik kullanılması esasına dayanmaktadır. Herz ve Melville relapsın prodromal belirtilerinin depresif duygulanım, ajitasyon ve sosyal çekilme olduğunu; olguların yak-

laşık %70'inde bunların görüldüğünü belirtmişlerdir (32).

Ancak, aralıklı ilaç uygulamalarında relaps oranının devamlı ilaç alan olgulara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (8,33-35). Ayrıca, bu uygulamanın çıkış noktası yan etkileri azaltmak olsa da, aralıklı ilaç alanlar ile devamlı ilaç alanlar arasında TD oranları yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır (35).

Çalışma sonuçları göstermiştir ki; aralıklı ilaç uygulaması belirtilerin alevlenmesine ve relapsların atmasına neden olduğu gibi sosyal fonksiyonların iyileşmesinde veya yan etkilerin azalmasında da belirgin yarar sağlayamamıştır (35). Bu nedenlerle devamlı ilaç uygulaması daha üstün görülmektedir.

Sürdürüm tedavisi sırasında hastaların %30-50'sinde oral antipsikotik tedaviye uyumsuzluk izlenmektedir (36,37). Bu uyumsuz olgularda antipsikotiklerin depo preparatları tercih edilebilir. Depo ilaç uygulamalarında, hasta için uygun, tolere edebileceği dozun saptanması için ilacın önce oral yoldan verilmesi ve daha sonra depo formu ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (38).

Depo antipsikotikler uyumsuz olgularda kullanım kolaylığı sağlamakta, ayrıca relaps oranları da oral tedavi alanlara göre daha düşük olmaktadır (1,39). Ancak, bu yolun önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Yan etki riski daha fazladır ve injeksiyondan sonra yan etki veya başka bir nedenle doz azaltma olanağı yoktur. Depo antipsikotik

uygulanmış olan hasta başka bir ilaçla suisid girişiminde bulunduğu, ilaç etkileşimi olacağından, bu konu daha da önem kazanmaktadır. Özellikle şizofreni olgularında %40-60 oranında suisid girişimi olması ve bunun da büyük oranda (ortalama %60) ilaç alarak gerçekleştirilmesi, bu konunun ciddiyetini göstermektedir (40,41).

İlaç Tedavisinin Süresi

Tedavinin ne zaman sonlandırılabilceği önemli bir konudur. Antipsikotiklerin sonlandırılması baskılanmış psikotik belirtilerin relapsına neden olabileceği gibi bir süpersensitivite psikozu tablosunun gelişmesine de yol açabilmektedir (42). Tedavinin sonlandırılma zamanı konusunda bazı kaynaklarda 1-5 yıl arasında süreler önerilmektedir. Buna karşın çalışmalarda, 1-5 yıl süreyle belirti göstermeyen olgularda ilaç sonlandırıldığında, 6-24 ay içinde, %75 relaps görüldüğü rapor edilmektedir (5,7). Süre konusunda, APA şizofrenide ilk atağın tam remisyonundan sonra en az bir yıl sürdürüm tedavisi önermektedir (43). İki veya daha fazla atak geçiren olgular için ise bu süre en az beş yıl olmalıdır (2,44). Üç ataktan sonra tedaviye yaşam boyu devam edilmesini önerenler de vardır (45). Başka bir görüşe göre, tek atakta bir-iki yıl, tekrarlayan atak veya dirençli belirtilerin olduğu durumlarda ise yaşam boyu ilaç kullanılması gerekmektedir (9). Ancak, atak sayısı ve remisyon süresi ne olursa olsun ilaç sonlandırmasının relaps için her zaman bir risk olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç

Sürdürüm tedavisinde temel amaç relapsları önlemektir. Bu noktada ilaç seçimi kadar ilacın dozu, kullanma şekli ve yolu ile uygulama süresi de önemlidir. Ancak, sürdürüm tedavisi sadece bunları içermemelidir. İzlemede, olası relapsın prodromal belirtileri, başta TD olmak üzere yan etkiler ve tedaviye uyum da sorgulanmalı, gerekli durumlarda önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Davis JM, Janicak P, Singla A, Sharma RP. Maintenance antipsychotic medication. In: Barnes TRE, ed. Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects. London: Academic Press, 1993: 183-203.
2. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, Dencker SJ, Fleischhacker WW, Goldstein MJ, Johnson DAW, Marder SR, Müller F, Tegeler J, Wistedt B. Guidelines for neu-

- roleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W, ed. Guidelines for Relapse Prevention in Schizophrenia. Berlin: Springer Verlag, 1991: 155-63.
3. Prudo R, Blum HM. Five-year outcome and prognosis in schizophrenia: a report from the London Field Research Centre of the International Pilot Study of Schizophrenia. Br J Psychiatry 1987; 150:345-54.
4. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F. Drug discontinuation among long-term, successfully maintained schizophrenic outpatients. Dis Nerv Syst 1976; 37:494-500.
5. Johnson DA. Long-term maintenance treatment in chronic schizophrenia: some observations on outcome and duration. Acta Psychiatrica Belg 1981; 81:161-72.
6. Cheung HK. Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for three-five years: To stop or continue drugs? Br J Psychiatry 1981; 138:490-4.
7. Wistedt B. A depot neuroleptic withdrawal study: A controlled study of the clinical effects of the withdrawal of depot fluphenazine deconoate and flupenthixol deconoate in chronic schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 1981; 64:65-84.
8. Scholler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia: the effects of dose reduction and family treatment. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:453-63.
9. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of schizophrenia 1999. J Clin Psychiatry 1999; 60 (Suppl 11):12-20.
10. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. J Clin Psychiatry 1999; 60:649-57.
11. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR, ed. Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1995: 443-68.
12. Johns CA, Thompson JW. Adjunctive treatments in schizophrenia. Pharmacotherapies and ECT. Schizophr Bull 1995; 21:607-19.
13. Zarate CA, Cole JO. An algorithm for the pharmacological treatment of schizophrenia. Psychiatr Ann 1994; 24:333-9.
14. Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. J Clin Psychiatry 1999; 60:366-72.
15. Kane JM, Woerner MG, Pollack S. Does clozapine cause tardive dyskinesia? J Clin Psychiatry 1993; 54:327-30.
16. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1991; 158:503-10.
17. Siris SG. Management of depression in schizophrenia. Psychiatric Annals 2000; 30:13-9.
18. Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic side effects. In: Casey DE, Christensen AV, ed. Psychopharmacology: Current Trends. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 74-93.

19. Ganzini L, Heintz R, Hoffman WF, Keepers GA, Casey DE. Acute extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated elders: a pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4:222-5.
20. Casey DE. Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, ed. *Schizophrenia*. Oxford: Backwell Science Ltd, 1995: 546-65.
21. WHO. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1990; 156:412.
22. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B. Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:166-70.
23. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:739-45.
24. van Putten T, Marder SR, Mintz J. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992; 149:500-5.
25. Kane JM. Long-term Therapeutic Management. In: *Management Issues in Schizophrenia*. London: M. Dunitz Ltd, 2000: 51-8.
26. Kane JM, Rifkin A, Woerner M, Reardon G, Sarantokis S, Schiebel D, Ramos LJ. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:893-6.
27. Kane JM. Antipsychotic drug side effects: their relationship to dose. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:16-21.
28. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, McKenzie J, Lobell M, Faltico G, May PRA. Costs and benefits of two doses of fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1025-29.
29. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, et al. Low-and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine deconate: two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:518-21.
30. Johnson DA, Ludlow JM, Street K. Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol deconate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 151:634-8.
31. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:79-91.
32. Herz M, Melville C. Relaps in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137:801-5.
33. Carpenter WT, Hanlon TE, Heinrichs DW. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1138-48.
34. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV, Hafez H, Mirza M, Vana J. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:333-9.
35. Pietzcker A, Gaebel W, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller F, Tegeler J. Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia. 2-year results of a German multicenter study. *J Psychiat Res* 1993; 27:321-39.
36. Kane JM, Borenstein M. Compliance in the long-term treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1984; 21:23-7.
37. Kane JM. Treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 13:133-56.
38. Altamura CA, Colacurcio F, Mauri MC. Haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: a study of 12 months with plasma levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 14:25-35.
39. Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 1994; 47:741-73.
40. Cohen LJ, Teat MA, Brown RK. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *Am J Psychiatry* 1990; 147:602-7.
41. Uzun Ö, Özgen F, Algül A, Özşahin A, Battal S. Şizofrenide suid girişimi. 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Özet Kitabı, Antalya, 2000.
42. Chouinard G, Jones B. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis with clinical and pharmacological characteristics. *Am J Psychiatry* 1980; 137:16-21.
43. American Psychiatric Association. Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (Suppl. 4):1-63.
44. Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl. 12):13-7.
45. Kaplan HI, Sadock BJ. Biological Therapies. In: *Synopsis of Psychiatry*, 8th ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1998:1019-41.