

NÖROLEPTİK İLAÇLARIN ANTİPSİKOTİK ETKİNLİKLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN ZAMANLA İLİŞKİSİ

Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ*
Dr. Rüstem AŞKIN**
Dr. Ramiz BANOĞLU ***
Dr. M.Murat KULOĞLU

ÖZET:

Bu çalışmada, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliklerine karşı zamanla tolerans gelişip gelişmediği, zamanla tedaviye cevap alabilme hızları arasında değişkenlik olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu amaçla yatarak tedavi gören 30 şizofrenik hastada, subkronik ve kronik dönemde hastalığın remisyona girme süresi ile, remisyona girmesi için gerekli nöroleptik ilaç dozları arasındaki ilişki, retrospektif temeller üzerinde prospektif olarak incelendi.

Hastalarda kronik dönemde, subkronik döneme göre önemli ölçüde doz artırımı yapılması gerektiği, remisyona giriş süreleri açısından iki evre arasında anlamlı fark olmadığı, ancak ilk 3 hafta içindeki iyileşme oranları açısından subkronik evre lehine anlamlı bir fark olduğu bulundu.

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk defa 1950'li yıllarda Delay ve Deniker'in Chlorpromazin'i psikiyatri uygulamalarına sunmalarından sonra, özellikle şizofreni gibi psikozların tedavisinde tam bir devrim yaşanmış, her yıl sentezlenen yeni türleriyle nöroleptik ilaçlar, sonuç almanın oldukça güç görüldüğü bu alanda büyük bir ümit ve beklentiye yol açmışlardır.

Ancak zamanla bu ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan yan etki, tolerans gelişimi ve ilaç tedavisine direnç gibi sorunlar nöroleptik ilaçlara ilişkin beklentileri bir ölçüde sarsmıştır. Bu ilaçların, antipsikotik etkinlikleri ile ilaç kullanım süreleri arasındaki ilişkinin araştırılması bu yüzden önem kazanmıştır.

* Erzurum Numune Hastanesi Psikiyatri Kliniği Uzmanı

** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD Öğretim Üyesi

*** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi ABD Öğretim Üyesi

Birçok klasik yayında, nöroleptiklerin antipsikotik etkilerine zamanla tolerans gelişmediğinin bildirilmesine rağmen (2,4,5,8,13,27) Kamer ve ark. (1981), Midha ve ark. (1987), Millel ve ark. (1987), Osser ve ark. (1989), Santos ve ark. (1989), nöroleptiklerin uzun süreli kullanımında, antipsikotik etkinliklerine, tolerans geliştiği hakkında yayınlar yapmışlardır (17,20,21,32,27).

Müller ve Seeman (1978). uzun süre nöroleptik kullananlarda, orta beyin nöronlarının gecikmiş inaktivasyon hipotezini öne sürmüş ve bu hipotez ile, antipsikotik ilaçlara cevap hızında zamanla meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (37).

Midha ve ark. nöroleptiğe cevap süresinin zamanla belirgin değişiklik göstereceğini vurgulamışlar ve dönemdeki nöroleptik medikasyonda dozu fazla yükseltmeden sabırla tedaviye devam etmek gerektiği üzerinde durmuşlardır (20).

Biz, bu çalışmada hem subkronik dönem akut alevlenme ile kronik dönem akut alevlenmede nöroleptiklere cevap hızı arasındaki farkı, hem de bu iki dönem arasında zamanla doz artırımını gerekip gerekmediğini inceledik.

Bu konuyu şizofrenik hastalarda çalışarak retrospektif veri ve temellere dayanarak, prospektif bir tutumla ortaya koymayı ve psikiyatride henüz cevaplanmamış bazı tedavi problemlerinin çözümüne katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 1990- Kasım 1992 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören 30 şizofrenik hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar, subkronik ve kronik dönemlerdeki akut alevlenmelerinde nöroleptik tedavi ile remisyona girinceye kadar retrospektif ve prospektif ve prospektif olarak incelenerek değerlendirildi. Hasta seçimi, aşağıdaki kriterlere göre yapıldı;

- 1- DSM-III-R Şizofreni tanı kriterlerini karşılama (1).
- 2- Hastalık şiddetinin Kısa Psikiyatrik Ölçüm Skalasına (BPRS)(28) göre 35-50 puanlar arasında olması,
- 3- İki hastalık dönemi arasında en az 1 yıl geçmiş olması ve bu dönemde nöroleptik ilaç kullanmış olma,
- 4- Hastaneye kabulden önceki son dört haftalık dönemde depo nöroleptik, son iki haftalık dönemde nöroleptik ajan kullanmamış olma,
- 5- Fiziksel hastalığının olmaması
- 6- Başka psikofarmakolojik ve somatik tedavi uygulanmamış olması,

7- Hastaların, nöroleptik tedavinin ilk haftası sonunda, 0. gün BPRS skorlarına göre minimal de olsa düşüş göstermesi,

Kronik dönemde, akut alevlenme ile kliniğimize başvuran psikotik hastalar-
dan DSM-III-R şizofreni tanı kriterlerini karşılayanlar içinden hastanın yatışında
(0.gün) semptom şiddeti BPRS ile değerlendirilerek 35-50 skorları arasında has-
talık şiddeti olan şizofrenik hastalar çalışma için seçildi. Bu hastaların subkronik
dönemde, akut alevlenme ile yatışlarındaki klinik hasta kayıtları gözden geçirildi.
BPRS skorları 35-50 arasında olanlar ile BPRS skorlarına göre iki yatış
arasındaki hastalık şiddeti farkı 5'ten fazla olmayanlar çalışmaya alındı.

Çalışmanın retrospektif bölümünde doktor ve hemşire gözlem kayıtlarından
faydalanılarak, hastaların haftalık BPRS skorları hazır form üzerinde işaretlendi.
Bu, remisyon dönemine kadar sürdürüldü. Remisyon: BPRS deki herbir semp-
tom şiddetinin 0 veya 1'de düşmesi olarak kabul edildi. Hastaların remisyona
giriş süresi ve remisyona giriş için gerekli optimum oral nöroleptik dozları belir-
lendi. Çalışmanın prospektif bölümünde ise aynı işleme devam edildi.

Hastaların remisyona girmesi için gerekli optimal dozlar, çalışmacının
müdahalesi olmaksızın, klinik doktorları tarafından başlangıçta 5 mg/gün halope-
ridol eşdeğeri dozla ilaç başlanıp, klinik semptomatoloji ve yan etkilere göre
artırılması suretiyle bulundu.

BPRS skorlarında ilk hafta sonunda minimal düşüş göstermeyen,
nöroleptiklerden başka psikofarmakolojik ajanla tedavisi desteklenmesi gereken
ve ağır nöroleptik yan etki gösteren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara uygulanan nöroleptik dozları haloperidol eşdeğeri dozlara çevirildi
(11).

Subkronik dönemdeki alevlenme ve kronik dönemdeki alevlenme arasında
remisyona giriş süresi ve remisyona giriş için gerekli optimal nöroleptik doz-
larında artış gerekip gerekmediği "Chi-square" (χ^2) testi ile analiz edilerek
değerlendirildi.

Her hafta için belirlenen BPRS skor düşüşleri ve BPRS skorları
doğrultusunda, haftalık iyileşme oranlarının ilk üç hafta için bilirlenen değerleri
arasında fark olup olmadığı "t" testiyle analiz edildi.

$$\text{İyileşme (\%)} = \frac{\text{BPRS İlk} - \text{BPRS Son}}{\text{BPRS ilk}} \times 100$$

Bu değerler kronik ve subkronik hastalar için birer grafikte gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1.

<u>Değişkenler</u>	<u>Subkronik</u>	<u>Kronik</u>
Yaş aralığı	28.3±4.7	31.83±5.07
Cinsiyet		
Erkek	23	23
Kadın	7	7
Tanı		
Paranoid şizofreni	18	18
Ayrışmamış şizofreni	12	12
İlk BPRS Skoru (ortalama±SD)	43.07±3.27	44.4±3.06
İyileşme Oranı (İlk 3 hafta)	% 60.03	% 43.08
Remisyona Giriş Süresi (hafta)	5.36±1.83	7.03±2.61
Ortalama Doz (mg/gün halop. eşd.)	17.07±9.28	22.4±11.36

DSM-III-R şizofreni tanı ölçütlerine göre hastaların 12 tanesi ayrışmamış, 18 tanesi paranoid şizofreni idi. Subkronik dönemdeki hastaların yaş ortalaması 28.30±4.77, kronik dönemdekilerin ise 31.83±5.07 idi. Otuz hastanın 7'si kadın (%23.34), 23'ü erkek (% 76.66) idi.

Hastalar, subkronik dönemden sonra 1-14 yıl (ortalama 3.53±2.84 yıl) düzenli-düzensiz nöroleptik kullandıktan sonra kronik dönemde bir alevlenme geçirmekteydiler.

Otuz hastanın yirmisinde kronik dönemde subkronik döneme göre nöroleptik doz artırımına gerekmişti (% 66.66). 6 olguda kronik dönemde daha az nöroleptik dozu ile remisyona giriş sağlanmış (% 20), 4 olgu da her iki dönemde aynı nöroleptik dozu ile remisyona girmişti (% 13.34).

Subkronik alevlenme, ortalama 17.079.28 mg/gün haloperidol eşdeğeri doz ile 5. 36±1.83 haftada remisyona girerken kronik dönemdeki alevlenme 22.4 ± 11.36 mg/gün haloperidol eşdeğeri ile 7.03±2.61 haftada remisyona girdi.

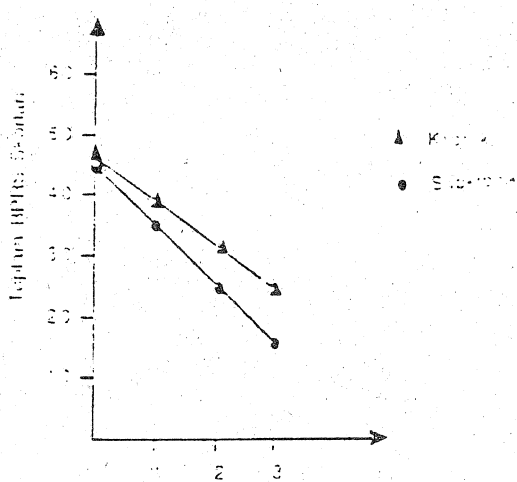
Şizofrenik 30 hastada, subkronik dönemdeki aktif semptomları remisyona sokmak için gerekli nöroleptik dozuna göre, kronik dönemdeki aktif semptomları remisyona sokmak için gerekli nöroleptik dozlarının zamanla, istatistiki olarak çok önemli oranda artış gösterdiği belirendi ($\chi^2 = 212.772 \leq 0.001$ DF=29).

Subkronik dönemdeki alevlenmenin remisyona giriş süreleri ile kronik dönemdeki alevlenmenin remisyona giriş süreleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2 = 23.039$, 0.70 < p ≤ 0.80 DF=29).

İki grup arasında ilk üç haftada BPRS skorlarındaki düşüş hızları ve iyileşme oranlarının karşılaştırılması sonucu; iki grup BPRS skor düşüş hızları arasında; Birinci haftada, çok çok önemli fark ($p \leq 0.0005$ $t=5.305$), ikinci haftada çok çok önemli fark ($p \leq 0.0005$ $t= 6.647$), üçüncü haftada çok çok önemli fark ($p \leq 0.0005$ $t= 6.135$) bulundu.

Kronik dönemdeki alevlenmede, istatistiki olarak çok önemli derecede artmış doz ile remisyona girmelerine rağmen BPRS skor düşüş hızı subkronik döneme göre ilk 3 haftada çok önemli bir yavaşlama göstermekteydi.

İki grup arasında BPRS skor düşüş hızlarındaki fark, 0 ile 1. hafta arasında çok çok önemli bulundu ($p \leq 0.0005$ $t= 5.307$). Bu fark, 1. ile 2. hafta arasında yine istatistiki olarak çok çok önemli bulundu ($p \leq 0.0005$ $t= 4.509$). BPRS skor düşüş hızlarında iki grup arasındaki fark 2. ile 3. hafta arasında istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ancak ilk iki haftadaki kadar BPRS skor düşüş hızı yoktu ($0.01 < p \leq 0.025$, $t= 2.311$).

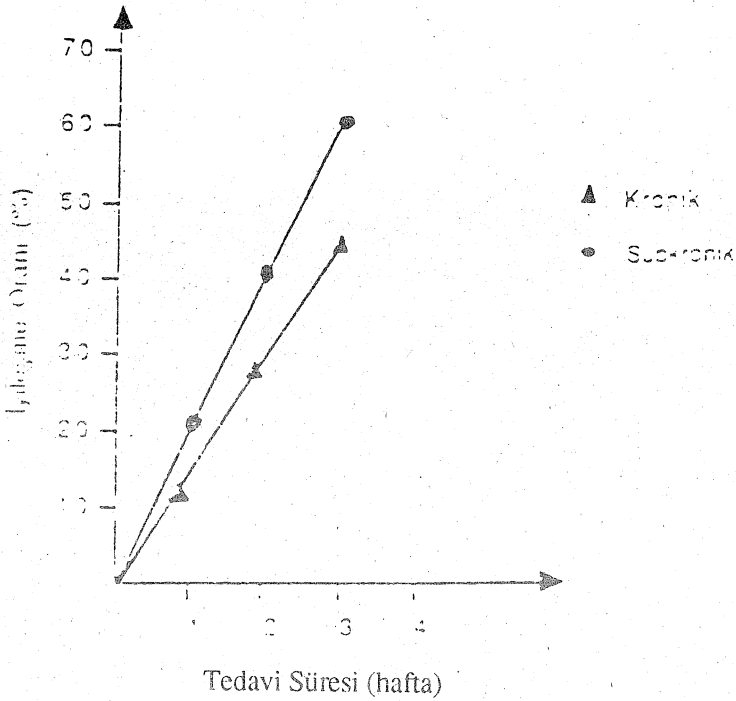


Tedavi Süresi (hafta)

Şekil 1. Ortalama Haftalık BPRS skor düşüşleri.

İki grubun iyileşme oranları arasındaki fark, istatistiki olarak;

Birinci hafta sonunda çok çok önemli ($p \leq 0.0005$ $t=5.436$). İkinci hafta sonunda çok çok önemli ($p \leq 0.0005$ $t=6.788$), üçüncü hafta sonunda çok çok önemli ($p \leq 0.0005$ $t= 6.270$) bulundu.



Şekil 2. Subkronik ve Kronik Dönemde İyileşme Hızı

Hastalar subkronik evrede kronik evreye göre önemli derecede düşük doz ile remisyona girdiği halde, ilk haftalardaki iyileşme oranları kronik dönemdekilere göre subkronik dönemde oldukça yüksekti.

TARTIŞMA

Klasik yayınlarda nöroleptiklerin birtakım yan etkilerine zamanla tolerans geliştiği, antipsikotik etkinliklerine toleransın söz konusu olmadığı bildirilmektedir (10,11,12,24,25).

Bizim bulgularımız, nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliklerine zamanla tolerans geliştiği yönündedir. Hiç ilaç kullanmamışken, subkronik dönemdeki aktif semptomların remisyona girmesi için gerekli nöroleptik dozuna göre, uzun bir süre nöroleptik kullandıktan sonra kronik dönemde ortaya çıkan aktif semptomların remisyona girmesi için gerekli nöroleptik dozlarında zamanla çok önemli oranda artış gerektiğini belirledik. Bu hastaların % 66.66'sında ortalama 3.53 ± 2.84 yıl sonra, aynı koşullarda ve hatta istatistiki olarak önemli görülme de artan sürelerde ($0.70 < p \leq 0.80$) aynı terapötik etkinliği elde etmek için nörolep-

tik doz artırımı gerekmiştir. Bu, Banoglu ve arkadaşlarının buldukları sonuçlar ile uyumludur (1990).

Aydinalp (1987), şizofreni tedavisinde son 20 yıl içinde, giderek nöroleptik dozunun artırıldığını, bunda çabuk ve kesin cevap alma isteğinin rol oynayabileceğini veya uzun yıllar kullanımdan sonra nöroleptiklere tolerans geliştiği fikrini ileri sürmüştür (2).

Yüksel (1991), nöroleptiklerin birçok yan etkilerine karşı tolerans geliştiğini, ancak antipsikotik etkinliğine enaz 2 yıl sürekli kullanımdan sonra tolerans gelişebileceğini bildirmiştir (29). Bizim çalışmamız bu ara süreyi tesbite yönelik olmamakla birlikte bu ara süre bizim çalışmamızda 3.53 ± 2.84 yıl olmuştur.

Santos ve ark. (1989), subkronik ve kronik şizofrenide plazma haloperidol seviyeleri ve klinik cevap arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarına 21 günlük bir tedavi sonucu, subkronik hastalarda etkili kan seviyelerini 7.4-24.9 ng/ml olarak tesbit etmişken, daha önce nöroleptik ajan kullanan hastalarda etkin plazma nöroleptik konsantrasyonlarını 14.8-38.5 ng/ml olarak bulmuşlardır. Bu durumun uzamış nöroleptik tedaviye bir tepki olarak mezolimbik ve /veya mezokortikal dopaminerjik sistemlerde antipsikotik etkinliğe tolerans gelişmesi ile uyumlu olduğunu ifade etmişlerdir (27).

Biz her iki grup içinde ortalama oral bir nöroleptik doz kalıbı bulmaya çalışmadık. Çünkü, pekçok yayında bildirildiği ve bizim de klinik gözlemlerimizle tesbit etmiş olduğumuz gibi nöroleptik ajanların hem yan etki profili hem de antipsikotik etkinlik yönünden oldukça fazla bireysel farklılıklar görülmektedir. Buna mukabil, çalışmamızda subkronik dönemdeki alevlenmede oral, ortalama 17.07 ± 9.28 mg/gün haloperidol eşdeğeri nöroleptik ile terapötik etkinlik sağladık. Daha önce nöroleptik ajan kullanan, kronik dönemde akut alevlenme ile gelen hastalarda ise etkinliği 22.4 ± 11.36 mg/gün haloperidol eşdeğeri dozlarda elde ettik. Bu, Santos ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumludur (27).

Jakson ve Vagner (1983), kronik haloperidol tedavisini izleyen dopamin reseptör danstesinde maksimal artışlar meydana geldiğini ve bununla birlikte zamanla artan haloperidol gereksinimine sebep olduğunu belirtmişlerdir (15).

Diğer bazı araştırmacılar (Chouinard 1978, Davis ve Rosenberg 1979), mezolimbik aşırı duyarlılığın açıkça görüldüğünü belirtmişlerdir. Chouinard, ileri sürdüğü bu hipotezi nöroleptik ilaçların antipsikotik etkinliklerine karşı zamanla tolerans gelişmesi ve nöroleptik kesilmesi sonucu olan psikotik atağın (süpersentivite psikoza) tarvid diskinezi sıklığı ile olan ilişkisini göstererek açıklamıştır (7).

Bowers ve Rozitis nöroleptiklerle yapılan uzamış tedavide limbik alandaki dopamin salınımının düzenlenmesi ile ilgili ipuçları bulmuşlardır. Spesifik olarak kronik nöroleptik uygulamada Kaudat ve Limbik alanlardaki homovanilik asit (HVA) artışını ortaya çıkaran antipsikotik ilaçlara karşı zamanla gelişen toleransı göstermişlerdir (5).

Kamer ve ark. haloperidol verilen deney hayvanlarının dokularında, kontrol olarak NaCl verilenlere oranla %52 dopamin artışı saptamışlardır (17). Bu bizim % 66.66 olguda tolerans gelişmesi bulgumuzla uyumludur.

Deney hayvanlarında, uzun süren nöroleptik uygulamasının, beyin dopamin zengin bölgelerinde dopamin reseptörleri proliferasyonuna yol açtığı bulunmuştur (17,19).

Rearden ve Rifkin, 10 yıllık bir süreçte gerçekleştirdikleri araştırmada, 1970'lerden 1980'lere nöroleptik medikasyonundaki dozaj paternlerinde anlamlı bir artışın var olduğunu tesbit etmişlerdir (26).

Terapötik aralık tartışmasında Curry ve ark. hastalığın ilk safhalarındaki terapötik etkinlik için optimal plazma konsantrasyonlarının hastalığın ileri dönemlerinde optimal olmayacağını, subkronik ve kronik şizofrenide bu aralıkların değişeceğini vurgulamışlardır (9).

Çalışmamızda, çeşitli nöroleptikler kullanılması eleştiri konusu olabilir. Ancak çeşitli nöroleptiklerin miligram potensleri ver reseptör afiniteleri arasında tolerasyon bulunduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (18). Antipsikotik ilaçların metabolizma ve absorpsiyonunda çok çeşitli kişisel özellikler araya girmektedir (18,24,29). Biz böyle farklılıklardan uzak kalmak için her idi dönemde aynı hasta üzerinde çalıştık.

Carey ve arkadaşları (1984), deney hayvanlarında gerçekleştirdikleri bir çalışmanın sonucunda "tip olarak sürekli bir seviye sağlamak amacıyla ilaç verildiğinde tolerans gelişeceği, fakat etkili düzeyde ilaç uygulama aralıkları bozulursa intolerans gelişeceği" iddiasında bulunmuşlardır (6,14). Bu görüş bizim çalışmamızın sonuçlarıyla pek uyumlu değildir. Çünkü bizim hastalarımız subkronik dönemden sonra düzenli ya da düzensiz ilaç kullanmışlar ve buna rağmen tolerans gelişimi söz konusu olmuştur. Bu konunun açıklığa kavuşması için karşılaştırmalı çalışmaların çoğaltılmasına ihtiyaç vardır. Sürekli tedavi işlemi tolerans yanında dopamin reseptörlerinde artış oluşurken, tolerans oluşturmeyan bir intermitan programın reseptörler üzerinde hiçbir etki oluşturmadığı, hatta muhtemel reseptörleri azalttığı konusu hiçte açık değildir (6).

Bütün bu araştırma ve sonuçlar, artık "nöroleptiklerin antipsikotik etkinliklerine zamanla tolerans geliyor mu?" sorusunun "nöroleptikleri nasıl bir stratejiyle uygulamayız ki zamanla tolerans gelişmesin" sorusuyla değişmesi zamanının geldiğini göstermektedir.

SONUÇ

Bulgularımız, şizofrenik hastaların kronik dönemdeki bir alevlenmesini tedavi etmek için gerekli nöroleptik dozlarında subkronik döneme göre çok önemli derecede doz artırım yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu iki evrenin ilk 3 haftasındaki iyileşme hızları arasında, subkronik evre lehine, çok önemli fark bulunmuştur.

Bu veriler, aynı hastalarda, aynı şartlar altında, tedavi verilmesine rağmen, nöroleptiklerin antipsikotik etkinliklerine karşı zamanla tolerans geliştiğine işaret etmektedir.

Bu durumda, uzun süre nöroleptik kullandıktan sonra, yeni bir psikotik atakla, tedavi için başvuran hastalara uygulanacak nöroleptik medikasyon esnasında, daha hızlı sonuç almak için özellikle ilk haftalarda, ilk nöroleptik tedavisinde olduğundan sık aralıklarla veya aynı sıklıkta-daha yüksek oranlarda doz artırımına gidilmesi gereği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- American Psychiatric Association: Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders (3. Revised). Washington DC, Am Psychiatric Press 1987.
2. Aydınlar K: Skizofrenin ilaçla tedavisinde yenilikler. 23. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Bilimsel Çalışmalar Kitabı, İstanbul, 1987; S: 425-426.
3. Banoğlu R., Çayköylü A., Aşkın R ve ark: Nöroleptik tedavide direnç. 26. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Bilimsel Çalışmalar Kitabı, Cilt I, İzmir 1990, S: 457-464.
4. Bartels M. et al: Akathisia syndrome: involvement of noradrenergic mechanisms. Journal of Neural Transmissions, 1981; 52: 33,39.
5. Bowers MB, Rozitis A. Brain homovanillic acid: Regional changes following chronic antipsychotic drug administration. In Nostriatal Dopaminergic Neurons, Eds. Costa E, Gessa GL. Raven press, New York. 1977.
6. Carey RJ and DJV: Treatment schedule as a determinant of the development of tolerance to haloperidol. Psychopharmacology, 1984; 82: 164-167.
7. Chouinard G and Barry DJ: Neuroleptic-Induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry 1980; 137:16-21.
8. Coyle S, Napier C et al: Ontogeny of tolerance to haloperidol; Behavioral and biochemical measures. Brain Res. 1985; 23: 27-38.
- 9- Curry SH: Commentary: The strategy and value of neuroleptic drug monitoring. Journal Of Clinical Psychopharmacology 1985; 5: 263-271.
10. Çiftçi İ: Şizofreni Klinik Psikiyatri, Böl. 8, 3. Baskı GÜBYO Basımevi, Ankara, 1990.

11. Davis MJ: Antipsychotic drugs, biological therapies. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, 5. ed, Eds. Kaplan HI and Sadock BJ, Baltimore Williams and Wilkins, 1989.
12. Dinçmen K: Psikofarmakoloji. Deskriptiv ve Dinamik Psikiyatri. Turan Ofset İstanbul, 1981.
13. Freed JV: An hypothesis regarding the antipsychotic effect of neuroleptic drugs. Pharmacol Biochem. Behav. 1989; 337-345.
14. Herz MI, Glazer WM et al: Intermittent vs Maintenance Medication In Schizophrenia Arch Gen Psych. 48:333-338.
15. Jakson RH, Vagner RA et al: Dopamine receptors in the denervated striatum: Further supersensitivity by chronic haloperidol treatment. Brain Research 1983; 275: 183-185.
16. Jakubović A, Finnay JM and Fibiger HC: Tolerance to haloperidol induced increases in dopamine metabolites: Fact or artifact. J Pharmacol 1987; 137: 117-121.
17. Kamer RS, Antony R, Kaplan LJ et al: Increased mesolimbic dopamine binding following chronic haloperidol treatment. Psychopharmacology 1981; 22: 261-263.
18. Kane MJ et al: The current status of neuroleptic therapy. J Clin Psychiatry 1989; 50: 322, 328.
19. Meshul Ck and Casey DE: Regional, reversible ultrastructural changes in rat brain with chronic neuroleptic treatment. Brain Res. 1989; 489: 338-346.
20. Midha KK, Hubbart JW et al: The search for correlations between neuroleptic plasma levels and clinical outcome: A critical review. Psychopharmacology 1987; 141: 1341-1351.
21. Miller R: The time course neuroleptic therapy for psychosis: Role of learning processes and implications for concepts of psychotic illnesses. Psychopharmacology 1987; 92: 405-415.
22. Müller P, Seeman P: Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: Time course and specificity. Psychopharmacology 1987; 60: I-II
23. Osser DN: A systematic approach to pharmacotherapy in patients with neuroleptic resistant psychoses. Hosp. and Com. Psychiatry 1989; 40: 921-926.
24. Özkan T: Antipsikotikler. Psikiyatride Biyolojik Tedaviler, I. Baskı Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1989.

25. Öztürk MO: Ruhsal Bozukluklarda İlaç Tedavisi Ruh sağlığı ve Bozuklukları. 4. Baskı Nuru Matbaası, Ankara, 1988.

26. Rearden TG, Rifkin A et al: Changing patterns of neuroleptics dosage over a decade. Am J Psychiatry, 1989; 146: 726-729.

27. Santos JL et al: Clinical response and plasma levels in chronic and subchronic schizophrenia. Biol Psychiatry 1989; 26: 381-388.

28. Soykan Ç: Institutional differences and case typicality as related to diagnoses symptom severity prognosis and treatment. Uzmanlık Tezi. ODTÜ Ankara, 1990.

29. Yüksel N ve Köroğlu E: Antipsikotik ilaçlar. Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji 1. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1991.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN TIME COURSE AND ANTIPSYCHOTIC EFFECTS OF NEUROLEPTIC DRUGS

The study, was done between November 1990- November 1992, at Psychiatry Department of Atatürk University Medical Faculty. 30 schizophrenic patients in subchronic and chronic state, admitted to our clinics with exacerbations and treated with neuroleptics were studied prospectively on retrospective basis.

The severity of attacks were 35-50 according to BPRS scores. The required doses for remission in these patients were determined as equivalent doses of haloperidol. Drug doses and time for remission were compared with "t" test between two groups.

It was necessary to increase the neuroleptic doses very significantly in chronic period when compared with the ones in subchronic period ($p \leq 0.001$). On the other hand there was not a statistically significant difference in time for remission ($0.70 < p \leq 0.80$) whereas a very significant difference was found in improvement rates in the first three weeks between the two groups ($p \leq 0.005$).