

# Şizofrenili Hastalarda Haloperidol ve Risperidon'un Klinik Etki ve Yan Etkileri

Dr. Servet Ebrinç, Dr. Cengiz Başoğlu, Dr. Mesut Çetin,  
Dr. Mehmet Filiz, Psk. Nagihan Şendoğan<sup>1</sup>

## ÖZET:

ŞİZOFRENİLİ HASTALARDA HALOPERİDOL VE RİSPERİDON'UN KLİNİK ETKİ VE YAN ETKİLERİ

**Amaç:** Bu çalışmada, şizofrenili hastalarda tipik antipsikotik haloperidol ve atipik antipsikotik risperidon'un klinik etki ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı alarak servise yatırılan, gönüllü erkek hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar geliş sırasına göre ardışık olarak risperidon ve haloperidol gruplarına ayrılmıştır. 10 günlük ilaçtan arındırma döneminden sonra deneklere ilaç başlanmıştır. İlaç dozu seçiminde esnek davranılmış fakat seçilen dozda devam edilmiştir. Sekiz hafta süreyle hastalara kullanılan antipsikotik ilaç günlük doz ortalamaları; haloperidol grubu için  $22.75 \pm 5.15$  mg/gün, risperidon grubu için  $6.40 \pm 1.23$  mg/gün idi. İlaçtan arındırma döneminde lorazepam, tedavi periyodu boyunca biperiden; gereken olgularda kullanılmıştır. Her iki grupta yirmişi hasta tedavi süresini tamamladığında çalışma sonlandırılmıştır. Tüm deneklere başlangıçta sosyodemografik bilgiler ve hastalık öyküsüne yönelik özelliklerin soruşturulduğu yapılandırılmış bir görüşme anketi uygulanmıştır. Klinik değerlendirme için tedaviden önce, tedavinin 1., 4. ve 8.nci haftaları sonunda Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (KPDO), Pozitif Belirtiler Derecelendirme Ölçeği (PBDO), Negatif Belirtiler Derecelendirme Alt Ölçeği (NBDO), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) hastalığın şiddeti ve Ekstrapiramidal Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (EBDO); tedavinin 1., 4. ve 8.nci haftalarında ise UKU Yan Etkileri Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır.

**Bulgular:** Her iki grupta da psikotik semptomlarda başlangıca göre anlamlı düzeyde bir iyileşme gözlemlendi. Risperidon grubunun haloperidol grubuna göre; tedavinin 1.haftası sonunda KPDO, PBDO ve CGI-şiddet puanı ortalamalarında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma saptandı ( $p < 0.05$ ). NBDO puanlarında ise risperidon grubunda tüm değerlendirme haftalarında tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşme saptanırken, bu düşüş haloperidol grubunda sadece ilk hafta sonunda vardı ve 4. ve 8.haftalarda anlamlılığını kaybetti. Tedavi periyodu süresince risperidon grubunda UKU ve EBDO puan ortalamaları haloperidol grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı olarak daha düşüktü ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Şizofrenili hastaların tedavisinde risperidonun pozitif belirtiler üzerine haloperidolde eşdeğer etkide olduğu, bunun yanında negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkin olduğu ve bu etkinin giderek arttığı ve ayrıca tedavi süresince görülen yan etkilerin şiddetinin daha az düzeyde olduğu kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, ilaç tedavisi, haloperidol, risperidon, antipsikotik, atipik antipsikotik, etki, yan etki

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:6-13

## ABSTRACT:

THE EFFICACY AND SAFETY OF HALOPERIDOL AND RISPERSIONE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Objective:** In this study were aimed to compare the efficacy and safety of typical antipsychotic haloperidol and atypical antipsychotic risperidone in patients with schizophrenia.

**Method:** Voluntary male inpatients who were diagnosed as schizophrenia according to DSM-IV criteria were recruited for the study. Patients were consecutively dichotomized into risperidone and haloperidol groups according to their order of hospital admittance. After 10 days of drug wash-out the patients were given the medications. Dosing has been flexible and a fix dose has been maintained. For 8 weeks the mean doses of drugs for the patients were  $22.75 \pm 5.15$  mg/day for the haloperidol group, and  $6.40 \pm 1.23$  mg/day for the risperidone group. Lorazepam has been used in the wash-out period, and biperidine per needed has been used during the treatment period. The study has been finished when 20 patients from each group have completed the treatment period. All subjects were given a sociodemographic questionnaire as well as a semi-structured interview concerning the features of the current and past psychiatric disorder. For clinical evaluation; before treatment and at the end of the 1st, 4th and 8th weeks Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Clinical Global Impression (CGI)-Severity of Illness Subscale, Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS); and also UKU Side-Effect Rating Scale at the 1st, 4th and 8th weeks at treatment were applied all of the subjects.

**Results:** Both groups showed a significant improvement in psychotic symptoms compared to the beginning. Mean scores in BPRS, SAPS and CGI in the risperidone group decreased significantly more than the haloperidol group in the first week ( $p < 0.05$ ). Negative symptom scores decreased significantly in all assessments in the risperidone group whereas there was a decrease in the first week but no significant decrease in the 4th and 8th weeks in the haloperidol group. UKU and ESRS scores was significantly lower in the risperidone group during whole treatment period ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The efficacy of risperidone on positive symptoms was similar to haloperidol in the treatment of schizophrenic patients. The efficacy of risperidone on negative symptoms was significantly greater than haloperidol and this response increases during the treatment period. Side effects were lower with risperidone compared to haloperidol.

**Key Words:** Schizophrenia, pharmacotherapy, haloperidol, risperidone, antipsychotic, atypical antipsychotic, efficacy, side effect.

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:6-13

## GİRİŞ

Tipik (konvansiyonel) antipsikotik ilaçlar akut ve kronik şizofreni tedavisinde kullanıma girdikleri

1950'li yılların ortalarından günümüze kadar en etkin bileşikler olarak yerini korumuşlardır. Bir çok istenmeyen nörolojik yan etkilerine rağmen bu etkinlikleri önemsenir düzeydedir. Bunlar arasında distoni, tremor,

<sup>1</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Servet Ebrinç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kadıköy 81327 İSTANBUL  
İş tel: +90 (216) 346 26 00 /2487

Kabul tarihi / Acceptation date: 01.02.2002

akinezi, bradikinezi, rijidite, akatizi ve tardiv diskinezik sendromları içeren ekstrapiramidal (EP) sistem bozuklukları en önde gelen yan etkilerdendir.

Risperidon bir benzisoksazol türevi olup potent bir serotonin  $2_A$  ( $5-HT_{2A}$ ) ve dopamin  $2$  ( $D_2$ ) reseptör antagonistidir. İlaveten adrenerjik (alfa-1 ve 2) ve histaminergik ( $H_1$ ) reseptörleri antagonize eder. Kolinerjik reseptörlere bağlanmaz. Haloperidolün etkisine eş değer düzeyde prolaktin düzeylerinde doz-ilişkili artışlar yapar. Serotonin/dopamin blokajı oranına dayanan hayvan testlerinde, risperidon düşük dozlarda atipik bir antipsikotik ilaç olarak sınıflandırılırken; EP sistem yan etkileri çıkartacak kadar yüksek dozlarda ise tipik bir antipsikotik olarak sınıflandırılır(1).  $5-HT_{2A}$  antagonizması teorik olarak şizofreninin negatif semptomlarını azaltmada iş görür. Bu yönde geçtiğimiz son 10 yılda risperidon ile haloperidolün karşılaştırıldığı belirli bir sayıda çalışma yapılmıştır (2-7). Bu çalışmalarda risperidonun şizofreninin negatif semptomlarında olduğu kadar pozitif semptomlarında da etkin olduğu ve haloperidolle karşılaştırıldığında düşük sıklıkta EP sistem yan etkileri gösterdiği saptanmıştır. Yine bu çalışmalardan atipik bir antipsikotik olarak risperidonun şizofreninin negatif semptomlarına daha etkili olurken; haloperidol gibi tipik bir antipsikotikün bu yönde çok etkili olmadığı ortaya çıkmıştır.

Risperidon hakkında ilk klinik raporlar 1993'te yayınlanmış olup (4); 6 mg risperidonun akut psikotik semptomların kontrolünde 20 mg haloperidolden daha etkin olduğu ve bu dozlarda EP sistem yan etkilerinin plasebodan anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Çok merkezli Kuzey Amerika çalışması (6) verileri ise risperidonun EP sistem yan etkilerinin 10 mg/gün dozlarda başlayıp, doz-ilişkili arttığını göstermektedir. İlginç bir durum da bu dozlarda veya üzerinde risperidonun antipsikotik etkinliğinin azalmaya başladığı saptanmıştır.

Risperidonun tedavi edilen hastalarda genel psikopatolojiyi düzelttiği, sedasyon yapmayan yan etki profilinin olduğu (8), haloperidole göre tedaviye dirençli kronik şizofrenili hastalarda kognitif işlevlerde daha fazla düzelme gösterdiği ve bu düzelmenin EP sistem yan etkilerindeki genel bir azalmadan ziyade risperidonun spesifik etkisine dayandığı açıklanmıştır (9,10).

Çalışmamızda yukarıdaki verileri göz önüne alarak, şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun; klinik etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Çalışma 01.10.1998 ile 31.07.1999 tarihleri arasında, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri servisine başvuran ve yatarak tedaviye alınan ve iki psikiyatri uzmanı tarafından ayrı ayrı yapılan görüşme ve değerlendirmenin her ikisinde de DSM-IV (11) şizofreni tanı kriterlerini karşılayan 40 olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınma ölçütleri: Çalışmaya DSM-IV şizofreni tanı kriterlerini karşılayan, önceden en az bir atak geçirmiş, erkek, 18-65 yaş arasında, en az ilköğretim mezunu olan, en az 10 gündür oral antipsikotik ya da en az bir enjeksiyon dönemi depo antipsikotik kullanmamış olan ve birinci dereceden bir yakınına çalışma hakkında yapılan bilgilendirme ile çalışmaya girmeye yazılı onam veren hastalar alınmıştır. Madde kötüye kullanımı, organik ruhsal bozukluk, şizoaffektif bozukluk, duygudurum bozukluğu ve tıbbi bir hastalığı olanlar ve anket ve ölçeklere cevap veremeyecek düzeyde konfüze hastalar çalışmaya alınmamıştır.

## Veri toplama araçları

- **Yarı yapılandırılmış görüşme formu:** Hastanın sosyodemografik özellikleri ile ailesel yüküklüğü ve hastalığının tipi, süresi, seyri, başlangıç yaşı, atak sayısı, önceki tedavileri ve hastaneye yatı gibi hastalık bilgilerini içeren iki ya da daha fazla seçeneekli sorulardan oluşmuştur.
- **Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS):** 18 maddeden oluşan 7 seçeneekli bir ölçek olup, ilk on madde için semptomla ilişkili sorular sorulmuş ve alınan cevaplara göre puanlama yapılmış, son 8 madde ise görüşme esnasındaki gözlem ile değerlendirilmiştir (12,13).
- **Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ) (Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS):** Esas olarak şizofrenideki pozitif belirtileri değerlendirmek için Andreasen (14) tarafından 1984'te geliştirilen ve varsanılar, sanrılar, garip davranış ve pozitif formal düşünce bozukluğu olmak üzere 4 altölçek ve 34 maddeden oluşan 6 seçeneekli bir ölçektir.
- **Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ) (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS):** Şizofrenideki negatif belirtileri değerlendirmek için Andreasen(14) tarafından 1983'te geliştirilen ve affektif düzleşme veya küntleşme, aloji (düşünce, fikir yoksulluğu), isteksizlik-apatı, anhedoni-asosyallik ve dikkat bozukluğu olmak üzere 5 alt ölçek ve 25 maddeden oluşan 6 seçeneekli bir ölçektir. PBDÖ ve NBDÖ Erkoç ve ark.ları tarafından Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (15,16).
- **Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) (17) - hastalığın şiddeti:** "Hastalığın şiddeti", "iyileşme" ve "yan etkilerin şiddeti" olmak üzere 3 maddeden oluşan bu ölçeğin çalışmada sadece ilk maddesi kullanılmıştır. "Hastalığın şiddeti" maddesi genel klinik deneyime göre "1" hasta değil, "7" ileri derecede hasta olarak ara kademeleride kullanılarak değer-

lendirilmiştir.

- **Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ):** Antipsikotik kullanan hastalarda ilacın ekstrapiramidal sistem yan etkilerini değerlendirme için Chouinard (18) tarafından geliştirilmiş olan ölçek 4 bölüm ve toplam 22 maddeden oluşur. Erkoç ve ark. tarafından Türkçe'ye çevrilen ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmadığından, karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılması önerilmektedir.
- **UKU (Ugvalg for Kliniske Undersgelser) Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (19):** Psikolojik, nörolojik, otonom sistem ve genel yan etkilerinin değerlendirildiği 48 maddeden oluşan 3 bölümden oluşmaktadır. Her bir madde 4 seçeneğe olup "0" yan etki olmadığını, "3" ise şiddetli olduğunu belirtmektedir.

## İşlem

Polikliniğe başvuran psikotik belirtilere ve bulgulara sahip hastalardan çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar iki psikiyatrist tarafından ayrı ayrı görüşülüp DSM-IV şizofreni tanı ölçütlerine göre değerlendirilmişlerdir. Her iki psikiyatristin değerlendirmesinden şizofreni tanısı alan hastalar ardışık sırayla risperidon ve haloperidol gruplarına alınmışlardır. Her denek 10 gün süreyle ilaçtan arındırma döneminde tutulmuş olup, bu dönemde sıkıntı huzursuzluk gibi yakınmaları olan denekler için lorazepam kullanılmıştır. İlaçtan arındırma dönemi sonrasında deneklere 8 hafta süreyle

antipsikotik ilaç başlanmıştır. Gerek haloperidol, gerekse risperidon gruplarında ilaç dozu seçiminde esnek davranılmış, ancak seçilen doza çalışma süresi boyunca devam edilmiştir. Günlük ortalama ilaç dozu risperidon için  $6.40 \pm 1.23$  (ranj=4-8) mg/gün, haloperidol için ise  $22.75 \pm 5.15$  (ranj=15-30) mg/gün dozlarında idi. Tedavi süresince akut distoni gibi ekstrapiramidal yan etkileri gidermek için risperidon grubunun %55'inde, haloperidol grubunun ise tümünde "biperiden" kullanılmış olup; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $\chi^2 = 13,333$ ,  $p < 0.001$ ). Her iki grupta da ilaçtan arındırma döneminde deneklere yapılandırılmış görüşme formu, KPDÖ, PBDÖ, NBDÖ, CGI-şiddet, EBDÖ uygulanmıştır. Tedavinin 1., 4., 8., haftası sonunda yukarıda belirtilen ölçüklere ilaveten UKU Yan Etkileri Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır. Ayrı ayrı olarak her iki ilaç grubunda çalışmayı tamamlayan denek sayısı 20 olduğunda çalışma sonlandırılmıştır.

**Çalışma grubunun özellikleri:** Risperidon grubunun yaş ortalaması  $28,1 \pm 6,3$  (ranj=21-42), haloperidol grubunun yaş ortalaması  $25,1 \pm 3,8$  (ranj=20-36) idi ve arada istatistiksel bir farklılık yoktu ( $z = 1,294$ ,  $p = ,197$ ). Her iki grupta da deneklerin yarıdan çoğu kentsel ortamda yaşıyordu ve bekarı. Haloperidol grubunda deneklerin %45'i ilköğretim düzeyinde eğitime sahipti. Her iki grupta da %50'nin üzerinde bir oranda denekler işinde düzensiz ya da işsiz ve ekonomik düzeyleri orta düzeydeydi. Yine iki grupta da tama yakınında aile bütünlüğü korunmuş durumdaydı. Haloperidol grubunda ailede ruhsal hastalık öyküsü %50 oranında iken, bu oran risperidon grubunda %25 idi, ancak aradaki fark is-

Tablo 1. Çalışma grubunun sosyodemografik ve hastalık öyküsü özellikleri

Sosyodemografik özellikler	RİS		HAL		Hastalık öyküsü özellikleri	RİS		HAL	
	n	%	n	%		n	%	n	%
<b>Yaşadığı yerleşim yeri</b>					<b>Ailede ruh hastalık</b>				
Kentsel ortam	14	70	12	60	Yok	15	75	10	50
Kırsal ortam	6	30	8	40	Var	5	25	10	50
<b>Öğretim düzeyi</b>					<b>Hastalık başlama yaşı</b>				
İlköğretim	5	25	9	45	18 yaş öncesi	2	10	7	35
Ortaöğretim	7	35	5	25	18-25 yaş arası	14	70	11	55
Yükseköğretim	8	40	6	30	26 yaş ve üstü	4	20	2	10
<b>Medeni durum</b>					<b>Hastalık süresi</b>				
Bekar	16	80	14	70	5 yıl ve daha az	14	70	10	50
Evli	3	15	4	20	6 yıl ve daha fazla	6	30	10	50
Boşanmış	1	5	2	10					
<b>Mesleki yaşam</b>					<b>Atak sayısı</b>				
Düzenli	9	45	8	40	Beş ve daha az	18	90	16	80
Düzensiz	10	50	7	35	Altı ve üstü	2	10	4	20
İşsiz	1	5	5	25					
<b>Ekonomik düzey</b>					<b>Nöroleptik tipi</b>				
Yüksek	1	5	2	10	Tipik	14	70	13	65
Orta	14	70	11	55	Atipik	3	15	5	25
Düşük	5	25	7	35	Kombine	3	15	2	10
<b>Aile birliği</b>					<b>Hastane yatışı</b>				
Var	19	95	18	90	Yok	5	25	3	15
Bozulmuş	1	5	2	10	Var	15	75	17	85

RİS: Risperidon, HAL: Haloperidol

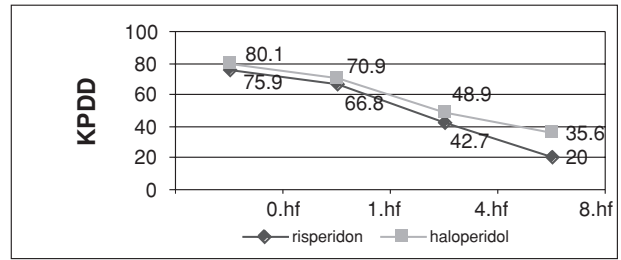
tatistiksel olarak anlamlı değildi ( $\chi^2=2,667$ ,  $p<,05$ ). Hastalık başlama yaşı her iki grupta da 18-25 yaş arasında % 50'den daha fazla bir orana sahipti. Haloperidol grubunda deneklerin %50'si, risperidon grubunda ise % 30'u 6 yıl ve daha fazla süredir hastaydı ( $\chi^2=1,667$   $p<,05$ ) ve Haloperidol grubunda relaps sayısı 6 ve daha fazla olanlar %20, risperidon grubunda %10 idi ( $\chi^2=,784$ ,  $p<,05$ ). İki grupta deneklerin yarıdan daha fazlası daha önceki tedavilerinde tipik antipsikotiklere kullanmıştı. Haloperidol grubunda deneklerin %15'i, risperidon grubunda ise %25'i daha önceden hastaneye hiç yatmamışlardı (Tablo 1).

**İstatistiksel Değerlendirme:** "SPSS 10,0 for Windows" paket programı kullanılarak yapılmıştır. Her iki ilaç grubu arasında iyileşme ve yan etki şiddeti puanları yönünden karşılaştırılmıştır. İki grubun nicel değişkenleri "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırılmıştır. Her bir grup kendi içinde tedavi periyodu süresince başlangıç değerlerine göre 1.,4. ve 8. haftalardaki puanların karşılaştırılmasında "Wilcoxon" testi kullanılmıştır. Sosyodemografik ve hastalık öyküsü özellikleri ise "ki-kare: $\chi^2$ " testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık alt düzeyi olarak  $p<0,05$  değeri esas alınmıştır.

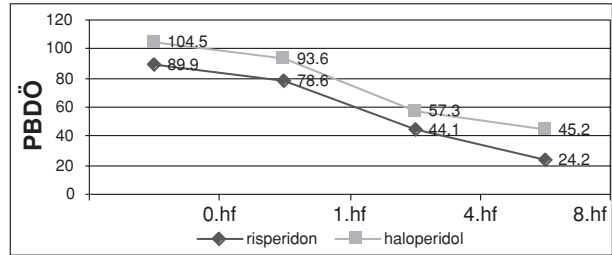
## BULGULAR

Risperidon grubunda tedavinin 8. haftasında KPDÖ, PBDÖ ve CGI-şiddet puanı ortalamaları haloperidol grubuna göre anlamlı düzeyde düşme göstermiştir. Yine risperidon grubunda haloperidol grubuna göre NBDÖ ortalama puanlarındaki düşme tedavinin 4. haftasında anlamlı düzeye erişmiş ve bu anlamlılık tedavinin 8.haftasında da devam etmiştir (Tablo 2) (Şekil 1-4).

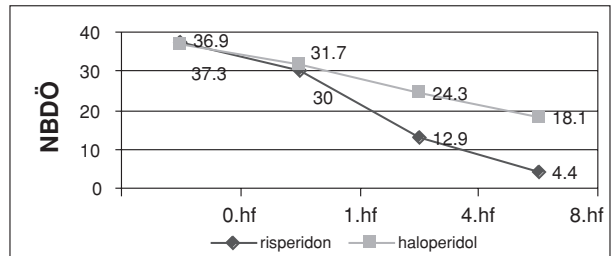
Grupların EBDÖ ve UKU yan etki ortalama puanları Tablo 3'te gösterilmiştir. Haloperidol grubunda tedavinin 8.haftasında EBDÖ puanlarındaki yükselme risperidon grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine haloperidol grubunda UKU toplam puan ortalamalarında tedavinin 1., 4. ve 8.haftaların-



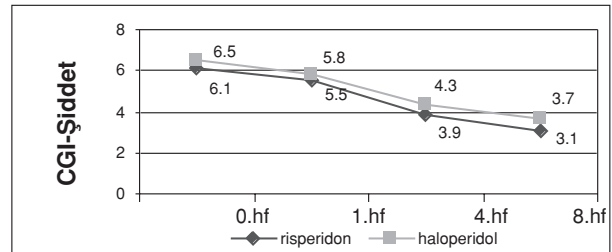
Şekil 1. Tedavi periyodu süresince grupların KPDÖ puan ortalamaları



Şekil 2. Tedavi periyodu süresince grupları PBDÖ puan ortalamaları



Şekil 3. Tedavi periyodu süresince grupların NBDÖ puan ortalamaları



Şekil 4. Tedavi periyodu süresince grupların CGI-şiddet puan ortalamaları

Tablo 2. Risperidon ve haloperidol gruplarının KPDÖ, PBDÖ, NBDÖ ve CGI-şiddet puanları

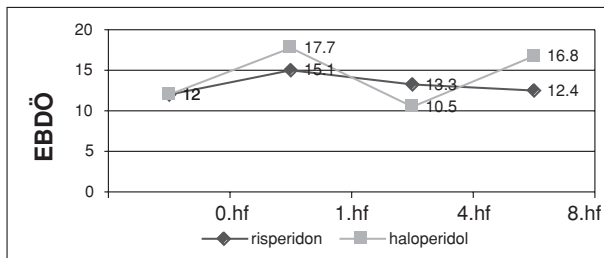
		RİSPERİDÖN		HALOPERİDÖL		z	p
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
KPDÖ	0.hafta	75.9	8.2	80.1	4.6	1,071	.284
	1.hafta	66.8	9.6	70.9	6.1	1,697	.090
	4.hafta	42.7	16.1	48.9	11.9	1,038	.299
	8.hafta	20.0	18.8	35.6	11.8	2,245	.025*
PBDÖ	0.hafta	89.9	29.6	104.5	21.5	1,568	.117
	1.hafta	78.6	28.1	93.6	20.3	1,660	.097
	4.hafta	44.1	25.1	57.3	22.6	1,415	.157
	8.hafta	24.2	23.8	45.2	23.3	2,298	.022*
NBDÖ	0.hafta	37.3	30.1	36,9	28,0	,147	,899
	1.hafta	30.0	27.2	31,7	25,5	,055	,975
	4.hafta	12.9	14.9	24,3	18,7	2,033	,043*
	8.hafta	4.4	8.3	18,1	12,7	3,625	,001*
CGI-Şiddet	0.hafta	6,1	,8	5,8	,7	1,313	.189
	1.hafta	5,5	,8	6,5	,8	,950	.342
	4.hafta	3,9	1,1	4,3	,5	1,511	.131
	8.hafta	3,1	1,0	3,7	,4	1,958	.049*

\*Mann-Whitney U testi, istatistiksel olarak anlamlı( $p<0.05$ )

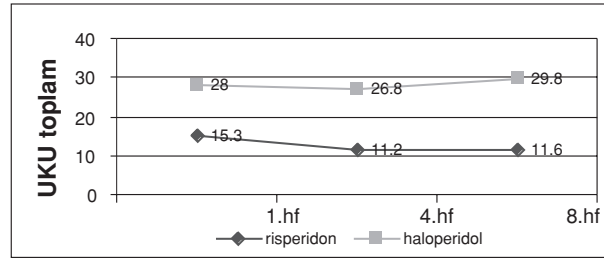
**Tablo 3. Risperidon ve haloperidol gruplarının EBDÖ ve UKU puanları**

		RİSPERİDON		HALOPERİDOL		z	p
		Ortalama	S.S	Ortalama	S.S		
EBDÖ	0.hafta	12.0	0.0	12.0	0.0	,000	1,000
	1.hafta	15.1	4.8	18.2	5.1	1,834	.067
	4.hafta	13.3	2.3	15.6	4.3	1,733	.083
	8.hafta	12.4	0.8	17.7	3.3	4,227	.001*
UKU Psikolojik.	1.hafta	4,8	4,9	7,6	6,2	1,426	.154
	4.hafta	3,1	2,6	7,2	7,0	1,697	.095
	8.hafta	2,7	3,1	9,8	8,2	2,601	.009*
UKU Nörolojik	1.hafta	2,5	3,7	6,2	5,2	2,114	.040*
	4.hafta	,5	1,2	6,4	1,9	4,500	.000*
	8.hafta	,75	1,4	7,3	3,0	3,998	.000*
UKU Otonom sistem	1.hafta	8,0	3,7	13,4	7,7	2,402	.016*
	4.hafta	7,6	4,9	13,3	8,8	1,609	.108
	8.hafta	8,2	4,3	12,7	7,5	,444	.657*
UKU toplam	1.hafta	15,3	10,0	28,0	14,9	2,343	,018*
	4.hafta	11,2	6,4	26,8	15,5	3,213	,001*
	8.hafta	11,6	7,0	29,8	21,4	2,558	,009*

\*Mann-Whitney U testi, istatistiksel olarak anlamlı(p<0.05)



**Şekil 5. Tedavi periyodu süresince grupların EBDÖ puan ortalamaları**



**Şekil 6. Tedavi periyodu süresince grupların UKU toplam puan ortalamaları**

**Tablo 4. Risperidon ve Haloperidol gruplarının başlangıç değerlerine göre 1., 4. ve 8.haftalardaki klinik etkinlik ve yan etki şiddetinin istatistiksel anlamlılık düzeyleri**

	0.hf-1.hf				0.hf-4.hf				0.hf-8.hf			
	RİS		HAL		RİS		HAL		RİS		HAL	
	z	p	z	p	z	p	z	p	z	p	z	p
KPDÖ	3,519	,001*	3,063	,002*	3,922	,001*	2,668	,008*	3,922	,001*	2,366	,018*
PBDÖ	3,725	,001*	3,061	,002*	3,522	,001*	2,666	,008*	3,921	,001*	2,366	,018*
NBDÖ	3,684	,001*	2,226	,026*	3,921	,001*	1,826	,068	3,921	,001*	,535	,593
CGİ-şiddet	2,919	,004*	2,460	,014*	3,830	,001*	2,701	,007*	3,950	,001*	2,428	,015*
EBDÖ	2,943	,003*	2,809	,005*	2,375	,018*	2,201	,028*	2,041	,041*	2,375	,018*
UKU psikolojik.	-	-	-	-	1,481	,139	,851	,395	1,736	,083	,105	,917
UKU nörolojik	-	-	-	-	2,122	,034*	,210	,833	1,612	,107	,742	,458
UKU otonomik	-	-	-	-	,047	,962	,140	,889	,256	,798	,507	,602
UKU toplam					1,645	,100	,851	,395	1,440	,149	,105	,917

\*Wilcoxon testi, istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) (RİS: Risperidon, HAL: Haloperidol grubu)

da risperidon grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla yükselme saptanmıştır. Haloperidol grubunda risperidon grubuna göre UKU psikolojik yan etkiler altölçeği ortalama puanlarında 8. haftada anlamlı düzeyde yükselme gözlenirken; UKU nörolojik yan etkiler ortalama puanlarında tedavinin 1. ve 8.haftalarında ve UKU otonom sistem ve genel yan etkiler ortalama puanları ise tedavinin 1., 4. ve 8. haftalarının her üçünde de anlamlı düzeyde yükseldi (Şekil 5-6).

Tablo 4'te risperidon ve haloperidol gruplarında başlangıç değerlerine göre tedavinin 1., 4. ve 8. haftalarındaki klinik etki ve yan etki değerlendirme ölçeklerinden alınan puanların istatistiksel olarak karşılaştırılması sonunda elde edilen anlamlılık katsayıları (z) ve düzeyleri (p) gösterilmiştir. Buna göre risperidon grubunda haloperidol grubuna göre; ilerleyen haftalar içinde klinik değerlendirme ölçekleri (KPDÖ, PBDÖ, NBDÖ ve CGI-şiddet) ortalama puanlarındaki düşme-

ler istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde idi. EBDÖ puanlarındaki artma ise tedavi periyodu süresince ilerleyen haftalarla eşdeğer olarak; haloperidol grubunda risperidon grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde idi ve risperidon grubunda 1.hafta yükselen EBDÖ puan ortalamaları 4.ve 8.haftalarda başlangıç değerlerine dönmüştü. UKU nörolojik yan etkiler ortalama puanlarında 4.haftada başlangıca göre risperidon grubunda gözlenen düşme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi.

## TARTIŞMA

Şizofrenili hastalarda tipik antipsikotik haloperidol ve atipik antipsikotik risperidonun klinik etki ve yan etkilerini değerlendirmek amacıyla 8 hafta süreyle yürütülen bu çalışmada elde edilen veriler, bu alanda yapılmış çalışma sonuçları ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Çalışma sonuçları hem haloperidolün hem de risperidonun, genel olarak psikotik semptomların şiddetini azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Başlangıç, 1. ve 4. hafta değerleri açısından incelendiğinde her iki ilaç grubu arasında, KPDÖ ve PBDÖ puanlarındaki düşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken; 8.hafta değerlerinde ise risperidon grubunda haloperidol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla düşme olmuştur. Haloperidol grubunun tedavi başlangıcı ile 8. hafta sonundaki gerek KPDÖ gerekse PBDÖ puanları arasındaki istatistiksel farklılık düzeyi 0.018 iken, risperidon grubunda bu düzey 0.001 olarak bulunmuştur. Buna göre her iki ilacın da KPDÖ ve PBDÖ puanlarında anlamlı düzelme sağlamanın yanında, risperidonun haloperidole göre daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. CGI-şiddet puan ortalamalarında da her iki ilaç grubunda da başlangıç değerlerine göre 1.,4. ve 8.hafta değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme olmuştur. Risperidonun tedavinin 8.haftasındaki CGI-şiddet puanlarında haloperidole göre anlamlı düzeyde daha fazla düşme yapması ( $p=0,049$ ) da yukardaki bulguları destekler mahiyettedir.

Her iki ilaç grubun tedavinin başlangıcı ve 1. haftası sonundaki NBDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. Ancak tedavinin 4. ve 8. haftalarında risperidon grubunun NBDÖ puanlarının haloperidol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu (sırasıyla  $p=0,043$ ,  $p=0,001$ ) görülmektedir. Bunu destekler mahiyette risperidon grubunu NBDÖ puanlarında tedavinin başlangıç değerlerine göre tedavinin 1., 4. ve 8. haftalarındaki düşmeler her üç değerlendirme haftasında da 0,001 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Oysa haloperidol grubunun NBDÖ puanlarında sadece tedavinin 1. haftası başlangıç değerlerine göre anlamlı bir düşme gösterirken ( $p=0,026$ ); 4. ve 8. haftalarındaki düşmeler başlangıç değerine göre anlamlı değildi. Bu bulgulara dayanarak risperidonun negatif semp-

tomlar üzerine haloperidolden daha etkili olduğunu ve bu etkinin tedaviyle birlikte devam ettiği sonucunu çıkartabiliriz.

Çalışmamızda deneklerde kullanılan her iki ilaç da sabit dozlarda verilmişti. Ancak başlanan dozda tedavi sürdürülmüştü. Doz ranjları risperidon için 4-8 mg/gün, haloperidol için 15-30 mg/gün idi. Çalışmamıza benzer doz rejimi uygulanarak yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada (2), KPDÖ puanlarında hem haloperidol hem de risperidonun plaseboya göre anlamlı düzeyde düşmeler gösterdiği, ancak risperidon grubunda KPDÖ puanlarında anlamlı düşme gösteren hasta sıklığının haloperidol grubuna göre daha fazla sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Ceskova ve Svetka (1993)'nin benzer doz rejimiyle yaptıkları bir çalışmada ise (5) risperidon ve haloperidol kullanılan grupların her ikisinde de hastaların %45'inin tedaviye çok iyi cevap verdikleri ve KPDÖ puanlarında her ikisinde de anlamlı düzeyde düşmeler olduğu bildirilmiştir. Min ve ark. (1993)'nin yarı-sabit bir doz rejimi uygulayarak yaptıkları bir çalışmada ise pozitif ve negatif belirtiler, KPDÖ ve CGI-şiddet puanlarına göre risperidon ve haloperidol arasında anlamlı bir farklılık saptanmamışlardır(20). Gerek bu çalışmalarda gerekse çalışmamızdaki bulgulara bakarak haloperidolün negatif belirtilere daha az duyarlı olduğu sonucunu çıkartabilirsek de kan düzeyi ve optimal doz çalışmalarında haloperidolün terapatik cevabının belirli doz aralığında gerçekleştiği, bu doz aralığı dışındaki ilaç dozlarının negatif belirtilere hiç etkilerinin olmayacağı ileri sürülmüştür (21,22).

Farklı ve sabit dozlarda ilaç verilerek oluşturulan doz alt gruplarıyla yapılmış risperidon ve haloperidol etkinlik ve yan etki karşılaştırma çalışmaları literatürde daha büyük bir yer tutmaktadır. Müller-Spahn (1992)'in çok merkezli Avrupa çalışmasında (23) 1, 4, 8, 12 ve 16 mg/gün doz gruplarında Pozitif ve Negatif Semptom Skalası (PANSS) ve CGI'de optimal cevabın 4 ve 8 mg/gün risperidon dozlarında alındığı; diğer dozlarda optimal cevaptan uzaklaştığı bildirilmiştir. 20 mg/gün dozundaki haloperidolün 16 mg/gün dozundaki risperidon kadar etkili olduğu belirtilmişti. Claus ve ark. (1992)'nin yaptıkları çalışmada ise risperidon kullananlarda anlamlı düzeyde olmasa da PANSS toplam ve pozitif belirtiler puanlarında haloperidole göre daha fazla düşme kaydedildiğini, negatif belirtiler puanında ise risperidon grubunda haloperidole göre bu düşmenin anlamlı düzeyde olduğu ileri sürülmüştür (24). Chouinard ve ark. (1993)'nin çok merkezli Kuzey Amerika çalışmasında (4) ise 6 mg/gün risperidon kullananlarda 20 mg/gün haloperidol kullananlara göre tedaviye cevap verme sıklığının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Marder ve Meibach (1994)'in Kanada çalışmasında (6) ise hem 6 mg/gün, hem de 16 mg/gün dozunda risperidon kullananlarda 20 mg/gün haloperidol kullananlara göre tedaviye cevap verme sıklıkları anlamlı düzeyde daha fazla olduğu ileri sürülmüştür.

EBDÖ puan ortalamaları değerlendirildiğinde her iki ilaç grubun tedavinin 1. haftasında EBDÖ puanlarının yükseldiği ve 4.hafta ise her ikisinde de EBDÖ puanlarında kısmen düşme olduğu gözlenirken; 8. hafta ise risperidon grubunda EBDÖ puanları hemen hemen başlangıç değerlerine dönerken, haloperidol grubunda 4. haftanın değerlerinden daha yukarı değerlere yükseldiği anlaşılmaktadır. Haftalara göre gruplar arasında EBDÖ puan ortalamaları karşılaştırıldığında sadece 8. haftada haloperidol grubunun puanının risperidona göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Tedavinin 1., 4. ve 8. haftalarında haloperidol grubunun UKU psikolojik, nörolojik, otonom sistem ve toplam yan etki puan ortalamaları risperidon grubuna göre daha yüksek değerler almıştır ve aradaki fark nörolojik ve toplam yan etkiler her üç ölçüm haftasında, psikolojik yan etkiler tedavinin 8. haftasında ve otonom yan etkiler ise 1. ve 8. haftalarda anlamlı düzeylerdeydi.

Gerek EBDÖ gerekse UKU verilerinden haloperidolün risperidona göre daha fazla yan etki çıkardığı ve tedavi süresince risperidonun yan etkilerinde giderek azalma görülürken, haloperidolde böyle bir iyimser gelişim olmadığı anlaşılmaktadır. Zira bu görüşü doğrular mahiyette olarak çalışma periyodu süresince risperidon grubunda deneklerin %55'ine biperiden verilirken; haloperidol grubundaki deneklerin tümüne biperiden verilmiştir.

riden verilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız literatürde risperidonun haloperidolle karşılaştırmalı yapılan yan etki çalışmalarıyla uyumludur. Song (1997)'un yaptığı atipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmalı yapılan 11 çalışmanın metaanalizinde risperidonun, diğer tipik antipsikotiklere göre daha fazla klinik etkinlik sağlarken; 6 mg/gün ve daha az dozlardaki risperidonun EP sistem yan etkilerinin haloperidole göre oldukça anlamlı düzeyde az olduğu bildirilmiştir (25). Wirshing ve ark. (1999) tedaviye dirençli şizofrenlerle yaptıkları bir çalışmada, risperidon kullananların tedavinin 4.ncü haftasından sonra EP sistem yan etkilerini gidermek için ek medikasyona gerek göstermediklerini ileri sürmüşlerdir(26). Risperidonun haloperidolle karşılaştırmalı yapılan çok merkezli çalışmalarda risperidonun yan etki sıklığı ve şiddetinin haloperidole göre daha az olduğu bildirilmiştir (7,27,28).

## SONUÇ

Şizofren hastaların tedavisinde risperidonun pozitif belirtiler üzerine haloperidolle eşdeğer etkide olduğu, bunun yanında negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkin olduğu ve bu etkinin giderek arttığı ve ayrıca tedavi süresince görülen yan etkilerin şiddetinin daha az düzeyde olduğu kanaatine varılmıştır.

## Kaynaklar:

1. Cohen LJ. Risperidone. *Pharmacotherapy* 1994; 14:253-65.
2. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI and Meibach RC. Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* 1992; 28:213-218.
3. Claus A, Bollen J, de Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J and Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992; 85:295-305.
4. Chouinard G, Jones B, Remington G, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:25-40.
5. Ceskova E, and Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26:121-124.
6. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-35.
7. Peusken J. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients : a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 1995; 166:712-726.
8. Mercer G, Finlayson A, Johnstone EC, Murray C and Owens DG. A study of enhanced management in patients with treatment resistant schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 1997; 11:349-56.
9. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS and Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment resistant schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 1997;154:799-804.
10. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, Marder SR, McGurk S and Mintz J. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity and motor learning in treatment resistant schizophrenia patients. *Biological psychiatry* 1998; 44:726-32.
11. American Psychiatric Association(APA): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC, APA, 1994.
12. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10:799-812.
13. Lukoff, D., Neuchterlin, K.H., Ventura, J. Manual for Expanded Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS). *Schizophrenia Bull* 1987; 12:494-602.
14. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990; 24:73-88.

15. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:20-24.
16. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:16-19.
17. Guy W(1976). Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication DHEW publ NO (Adm) 76-338. Bethesda MD: National Institute of Mental Health, 217-22.
18. Chouinard G, Ross-Chouinard A. Extrapyramidal symptom rating scale(ESRS). Montreal, the Authors, 1984.
19. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1987; 76 (suppl. 334).
20. Min SK, Rhee CS, Kim C, Kang DY. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenia patients: A parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Medical Journal* 1993; 34:179-196.
21. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Smith DA, Holman TL. Haloperidol dosing requirements: the contribution of smoking and nonlinear pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol*. 1993; 13:46-51.
22. Coryell WH, Miller DD, Perry PJ. Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry* 1998;155:48-53.
23. Muller-Spahn F, the International Risperidone Research Group. Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients. An international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15[suppl 1]:90A-1A.
24. Claus A, Bollen J, de Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1992; 85:295-305.
25. Song F. Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 1997; 11:65-71.
26. Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF et al (1999). Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1374-9.
27. de Oliveira IR, Miranda-Scippa AM, de Sena EP ve ark. Risperidone versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21:349-58.
28. Heck AH, Haffmans PM, de Groot IW, Hoencamp E. Risperidone versus haloperidol in psychotic patients with disturbing neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms: a double-blind, multi-center trial. *Schizophr Res* 2000; 46:97-105.