

Yatan Hastalarda Çoklu Antipsikotik Kullanımı: Geriye Dönük Bir Çalışma

Ömer Böke¹, Gökhan Sarısoy¹, Seher Akbaş², Servet Aker³, Süleyman Korkmaz⁴,
Arzu Alptekin Aker⁵, Zekeriya Bahçe⁶, Cengiz Çelik⁶, Ahmet Rıfat Şahin⁷

ÖZET:

Yatan hastalarda çoklu antipsikotik kullanımı: Geriye dönük bir çalışma

Amaç: Şizofreni tedavisinde yaşanan gelişmeler klinisyenin antipsikotik seçeneklerini artırmış, ancak tedavi protokolleri konusunda karar verme sürecinde zorluklar yaşamasına neden olmuştur. Bu çalışmada Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastaların hangi sıklıkta çoklu antipsikotik tedavi aldıklarını, hangi antipsikotiklerin bir arada kullanıldığını belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların dosyaları değerlendirilmiştir. Çoklu ilaç kullanımı için en az iki antipsikotik ilacın tedavi dozunda dört hafta süreyle bir arada kullanım şartı aranmıştır.

Bulgular: Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan 867 hastanın 1001 adet yatış dosyası incelenmiştir. Yatışların 383'ünde (%38,26) en az iki antipsikotik ilaç, tedavi dozunda en az dört hafta kullanılmıştır. Her yatışta, en az dört hafta etkin dozda ortalama 1,38 antipsikotik ilaç kullanılırken, en az bir hafta herhangi bir dozda ortalama 1,98 antipsikotik ilaç kullanılmıştır. Toplam 1001 yatışta 41 farklı kombinasyonda birden çok antipsikotik verilmiştir. Kullanılan çoklu antipsikotik ilaçların, sırasıyla birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar (%56,92), birinci kuşak-birinci kuşak antipsikotik ilaçlar (%24,54) ve ikinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar (%18,53) olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada yatarak tedavi gören hastaların önemli bir kısmında (%38,26) tedavi dozunda kombine antipsikotik ilaç kullanıldığı, ancak bu oranın literatürde verilen oranlardan yüksek olmadığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Antipsikotik, çoklu ilaç, şizofreni, şizoafektif, yatan hasta

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:167-173

ABSTRACT:

Combined antipsychotic prescription for inpatients: A retrospective study

Objective: The developments experienced in the treatment of schizophrenia has increased the number of antipsychotic drugs and thus treatment options of the clinicians accordingly, but this increase has caused difficulties in the decision making process regarding treatment protocols. In this retrospective study, it is aimed to determine the frequency of the combined antipsychotic treatments among inpatients in Samsun Mental Hospital and which medicine combinations are used.

Method: We evaluated the files of the patients who diagnosed as schizophrenia and schizoaffective disorder according to DSM-IV diagnostic criteria. The combined medicine prescription is the least two antipsychotic drugs together for four weeks in treatment doses.

Results: We examined 1001 hospitalization files of 867 patients file who were diagnosed as schizophrenia and schizoaffective disorders. For 383 hospitalizations (38,26%) at least two antipsychotic drugs were given together for at least four weeks in treatment dose. At each hospitalization average of 1,38 antipsychotic drug was used for at least four weeks in effective treatment dose whereas average of 1,98 antipsychotic drug was used for at least one week in any dose. More than one antipsychotic was used in 41 different combinations in 1001 hospitalizations. The used combinations were respectively first generation- second generation combination (56,92%), first generation-first generation combination (24, 54%) and second generation-second generation combination (18, 53%).

Conclusion: In this study has been shown that the majority of the inpatients (%38,26) has received combined antipsychotic drug in treatment dose, but this rate was not significantly different than the rates specified in the literature.

Key words: Antipsychotic, polypharmacy, schizophrenia, schizoaffective, inpatient

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:167-173

GİRİŞ

Şizofreni ve diğer psikoza ların tedavisinde 1990'lı yılların başından itibaren önemli gelişmeler olmuştur (1). Bu gelişmeler klinisyenin antipsikotik ilaç seçeneklerini artırmış, ancak tedavi protokolleri konusunda karar verme sürecinde zorluklar yaşamasına neden olmuştur (2). Antipsikotik tedavideki gelişmelere rağmen, özellikle direnç-

li hastalarda iyilik halini yakalamanın zorluğu halen sürmektedir. Sağlanan iyiliğin daha ötesinin sağlanıp sağlanamayacağı ya da daha az yan etkinin görülüp görülemeyeceğinin anlaşılabilmesi için tedavinin sürekli gözden geçirilmesi söz konusudur. Tedavi seçeneklerindeki gelişmelere rağmen tedaviye yanıtın öngörülebilmesi ile ilgili olarak klinisyenin halen elinde yeterli veri bulunmamaktadır. Bu durum uygulanacak

¹Yrd. Doç. Dr., ²Psik., ³Arş. Gör., ⁴Prof. Dr.,
Psikiyatri AD; ⁵Yrd. Doç. Dr., Çocuk Psikiyatrisi
AD; ⁶Arş. Gör. Dr., Halk Sağlığı AD, Ondokuz
Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun-
Türkiye
⁷Uz. Dr. Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Hastanesi, Samsun-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Ömer Böke, Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Samsun-Türkiye

Telefon / Phone: +90-362-312-1919/2455

Elektronik posta adresi / E-mail address:
omerbk@omu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
5 Ağustos 2006 / August 5, 2006

tedavi konusundaki karmaşanın sürmesine neden olmaktadır. Seçilen ilacın bütün etkisinin klinik olarak gözlemlenmesinin 9 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir (3). Bu nedenle kullanılan ilacın bütün olumlu etkilerinin gözlenmesini beklemek ya da başka bir ilaca geçmek veya kombi tedaviye başlama kararını vermek klinisyenin önemli zorluklarından biridir.

Ayaktan tedavi olan hastaların %13-25'inin ve yatan hastaların %36-50'sinin iki antipsikotik ile %2-8'inin üç antipsikotik ile tedavi edildiği ve bir şizofreni hastasının ortalama 1.4 antipsikotik kullandığı bildirilmiştir (1-3). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise, taburcu olan hastaların %90'ının reçetelerinde bir yüksek potensli bir de düşük potensli olmak üzere en az iki antipsikotik ilacın bulunduğu (4), bir başka çalışmada yatan hastaların %50'sinin üç, %18'inin dört veya daha fazla sayıda antipsikotik aldığı bildirilmiştir (5).

Tedavide çoklu antipsikotik kullanılmasının en önemli nedeni antipsikotik tedavideki etkinliğini artırmaktır (1). Ancak şizofreni hastalarının %5-25'inin tedaviye yanıt vermedikleri ya da çok az yanıt verdikleri düşünüldüğünde bu amaca her zaman ulaşamayacağı açıktır. Çoklu antipsikotik tedavi alanlarla tek antipsikotik tedavi alanların karşılaştırıldığı bir çalışmada; çoklu antipsikotik alanlarda daha yüksek doz ilaç kullanıldığı, yan etkilerin daha çok görüldüğü, hastanede daha uzun süre yatırıldıkları, klinik ölçek değerlerinin tek antipsikotik alanlarla benzer olduğu gösterilmiştir (6). Tedaviye yanıt vermeyen hastalarla karşı karşıya kalan hekim yine de bir umutla çoklu antipsikotik tedavi uygulamaktadır. Ancak çoklu antipsikotik tedavi ile etkinliğin artacağına ilişkin beklentinin araştırmaya dayalı destekleri yetersizdir. Hekimlerin tedaviye yanıtı artırmak dışında, yan etkiyi aza indirmek, ilaç uyumunu artırmak, ilaç değişimi yapmak amacıyla ve hastanın başvuru sırasında veya öyküsünde birden çok antipsikotik kullanıyor olması durumunda çoklu antipsikotik tedavi kullandıkları bildirilmektedir (1). Çoklu antipsikotik tedavi kullanımının tedaviye bağlı yan etkileri ve ilaç etkileşimini artırdığı, yan etkilerin tedavisinde daha fazla ilaç kullanılmasına neden olduğu, tedavi karışıklığının ilaç uyumunu bozduğu ileri sürülmektedir (7). Ayrıca 10 yıllık bir takip çalışmasında çoklu antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarının mortalite hızının iki-üç kat arttığı bildirilmiştir (8).

Türkiye'de Ruh Sağlığı ve Hastalıkları hastanelerin-

deki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirildiği bir araştırmada; antipsikotik grubu ilaçların kullanımı sırasında, herhangi bir zaman aralığı içinde ikinci bir antipsikotik ilaç kullanımı %64,7 olarak bildirilmiştir (9). Bunun dışında ülkemizde şizofreni hastalığının tedavisinde hangi sıklıkta çoklu antipsikotik kullanıldığına ilişkin bir veriye rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın yazarlarından üçü, görece daha çok tedaviye dirençli hastaların tedavi edildiği bir Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde çalışmışlar ve çoklu antipsikotik tedavinin sık kullanıldığını gözlemişlerdir. Çoklu antipsikotik tedavinin olumsuz sonuçları, etkinliği konusundaki sınırlı veriler ve maliyet artışı göz önüne alındığında, hangi sıklıkta çoklu antipsikotik tedavinin kullanıldığının ortaya konulması önemli bulunmuştur.

Bu çalışmada Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan hastaların tedavi dozunda birden çok antipsikotik ilacı hangi sıklıkta kullandığını ortaya koymak, hangi antipsikotik ilaçların bir arada kullanıldığını belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi toplam 18 vilayete yataklı ruh sağlığı hizmeti vermektedir. Bu vilayetlerde bulunan genel hastanelerde de psikiyatri klinikleri bulunmaktadır. Genel hastaneler içindeki psikiyatri kliniklerine yatırılmayan hastalar Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne gönderilmektedir. Bu nedenle Ruh Sağlığı Hastanesi'ne yatan hastaların önemli bir kısmını ciddi hastalık öyküsü, tekrarlayan sık başvuruları ve karmaşık tedavi protokollerine gereksinmesi olan hastalar oluşturmaktadır.

Veriler 1 Ocak 2002-31 Aralık 2002 tarihleri arasında şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı ile yatarak tedavi edilen bütün hastaların, geriye dönük olarak dosyalarının incelenmesiyle elde edilmiştir. Hastayı takip eden psikiyatri uzmanının klinik gözlemlerle koyduğu tanı geçerli sayılmıştır. Çalışmanın temel amacı şizofreni ve şizoafektif bozukluk tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının sıklığını ortaya koymak olduğundan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne yatarak tedavi gören diğer hastalar çalışmaya alınmamıştır. Eş tanının varlığı, pratikte tedavinin bir parçası olarak kabul edilerek ihmal edilmiştir. Hasta dosyaları hazırlanan bir

bilgi formu ile değerlendirilmiştir. Bilgi formunda geriye dönük olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış sayısı (Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ne toplam yatış sayısı), yatış süresi (2002 yılındaki ilgili yatışın süresi), sağlık sigortalarının olup olmadığı sorgulanmıştır.

Hastanede yatarken iki antipsikotik ilacın etkin dozda dört hafta bir arada kullanılması veya etkin dozda iki antipsikotik ilacın hastanede yatarken başlanarak hastanın ayaktan kullanmak üzere taburcu edilmesi durumu çoklu antipsikotik tedavi olarak kabul edilmiştir. Tedavi dozu altındaki kullanımlar ek ilaç olarak kabul edilmiş ve ek ilaç kullanımı için en az bir hafta kullanım şartı aranmıştır. Tedavi dozları olarak haloperidol 5 mg/gün, klorpromazin 400 mg/gün, tiyorida-

analiz edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki kare (χ^2) testi, ikili grupların sürekli verilerinin karşılaştırılmasında t testi, üçlü grupların sürekli verilerinin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada geriye dönük olarak 867 hastanın dosyası incelenmiştir. Dosyaları değerlendirilen hastaların %59,75'i erkek, %40,25'i kadın olup; ortalama yaş tüm grupta $35,91 \pm 10,74$, erkeklerde $35,32 \pm 10,43$, kadınlarda ise $36,31 \pm 10,94$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların aynı hastaneye yatış sayıları ortalaması $4,41 \pm 4,61$, yatış süreleri ortalaması $36,03 \pm 15,65$ gün olarak bulunmuştur (Tablo 1). Çoklu antipsikotik ilaç kullanan ve

Tablo 1: Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların sosyodemografik verileri

	Tek Antipsikotik	Çoklu Antipsikotik	Toplam	İstatistiksel Analiz	
Hasta Sayısı	518 (%59,74)	349 (%40,25)	867 (%100)		
Cinsiyet				$\chi^2 = 0,09$	$p = 0,92^*$
Erkek	359 (%59,93)	240 (%40,07)	599 (%100)		
Kadın	159 (%59,32)	109 (%40,67)	268 (%100)		
Sağlık Sigortası				$\chi^2 = 0,276$	$p = 0,59$
Var	218 (%52,78)	195 (%47,21)	413 (%100)		
Yok	300 (%66,07)	154 (%33,92)	454 (%100)		
Yaş (yıl)	$35,32 \pm 10,43$	$36,31 \pm 10,94$		$t = 1,33$	$p = 0,18^{**}$
Yatış Sayısı	$4,40 \pm 4,66$	$4,40 \pm 4,54$		$t = 0,01$	$p = 0,98$
Yatış Süresi (gün)	$34,01 \pm 14,48$	$39,04 \pm 16,81$		$t = 4,56$	$p < 0,001$

*: ki kare testi, **: t testi

zin 300 mg/gün, zuklopentiksol 25 mg/gün, klozapin 300 mg/gün risperidon 2 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün ketiyapin 300 mg/gün, sülpird 400 mg/gün ve üstü dozlar kabul edilmiştir (1). Depo antipsikotik ilaç dışındaki kas içi uygulanan tedaviler değerlendirmeye alınmamıştır. Sadece aynı ilaçla ağızdan tedaviye devam edilmesi durumunda, o ilacın başlangıcı olarak kas içi uygulama başlangıç zamanı kabul edilmiştir.

Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde bulunan yatakların yaklaşık %20'si adli nedenle yatan hastalara ayrılmıştır. Adli hastaların önemli bir kısmını muhafaza için yatan hastalar oluşturmakta ve sürdürüm tedavisi uygulanmaktadır. Bu nedenle adli nedenle yatan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastane idaresinden çalışmanın yapılabileceği konusunda izin alındıktan sonra, 2002 yılına ait veriler araştırmacılar tarafından taranmış ve SPSS for Windows (versiyon 10.0) istatistik paket programına aktararak

kullanmayan hastalar arasında cinsiyet ($\chi^2=0,09$ $p=0,92$), sağlık sigortasının olup olmaması ($\chi^2=0,276$ $p=0,59$), yaş ($t=1,33$ $p=0,18$), yatış sayısı ($t=0,01$ $p=0,98$), arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çoklu antipsikotik tedavi kullanan hastaların istatistiksel olarak anlamlılık düzeyde daha uzun süre hastanede yattıkları saptanmıştır ($t=4,56$ $p<0,001$).

Toplam 867 hasta 2002 yılı içinde toplam 1001 kez yatmış, hastaların 125'i iki kez, 9'u üç kez yatmıştır. Yatışların 618'inde (%61,74) tek antipsikotik ilaç tedavisi uygulanırken, 383'ünde (%38,26) çoklu antipsikotik ilaç tedavisi kullanılmıştır. Yatışların %75,12'sinde ek ilaç kullanılmıştır. Tek antipsikotik ilaç tedavisi alan hastaların %75,40'ı, çoklu antipsikotik ilaç tedavisi alanların %75,45'i başka bir ek ilaç daha almıştır ($\chi^2=1,22$ $p=0,87$). Bu ek ilaçların %77,85'i etkin dozdan daha düşük doz kullanılan antipsikotiklerdir. Çoklu antipsikotik ilaç tedavisine ek olarak kullanılan antipsikotiklerin sa-

dece 1'i (%0,26) düşük doz ikinci kuşak antipsikotik iken, 144'ü (%64) klorpromazin, 83'ü (%36,88) tiyorida-
zin gibi birinci kuşak antipsikotik ilaçlardır. Ek olarak kullanılan klorpromazinin ortalama dozu 229,86±81,14 mg/gün, tiyoridazinin ortalama dozu 179,51±94,04 mg/gündür. Çoklu antipsikotik tedavi alanların (%34,89) tek antipsikotik alanlara (%48,54) göre daha az antiko-
linerjik kullandığı tespit edilmiştir. Ek olarak kullanılan ilaçların ve antikolinerjiklerin kullanım oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

(%24,54) ve ikinci kuşak-ikinci kuşak (%18,53) antipsi-
kotik ilaçlardır. Çoklu antipsikotik türleri ile cinsiyet ($\chi^2=3,55$ $p=0,169$), yaş ($F=2,58$ $p=0,077$) ve yatış süre-
leri ($F=0,314$ $p=0,731$) arasında fark bulunmamıştır. Kullanılan çoklu antipsikotik türlerine göre yatış sayı-
sı ortalamaları açısından istatistiksel anlamlılık düze-
yinde bir fark olduğu saptanmıştır ($F=3,94$ $p=0,02$). İki-
li karşılaştırmalarda birinci kuşak-ikinci kuşak alan
grupta ikinci kuşak-ikinci kuşak alan gruba göre yatış
sayısı ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2: Kullanılan ek ilaçlar

	Tek Antipsikotik	Çoklu Antipsikotik	Toplam	Ki kare	p
Ekleme Tedavisi	n=466	n= 286	n=752	1.22	0.87
Antipsikotik	375 (%80,47)	225(% 77,85)	600 (%79,78)		
Anksiyolitik	21 (%4,50)	11(%3,80)	32 (%4,25)		
Antiepileptik	26 (%5,58)	17(%5,85)	43 (%5,71)		
Lityum	18 (%3,86)	12(%4,12)	30 (%3,98)		
Antidepresan	26 (%5,58)	21(%7,26)	47 (%6,25)		
Antikolinerjik				17.14	0.001
Var	300 (%48,54)	134 (%34,89)	434 (%43,36)		
Yok	318 (%51,46)	249 (%65,01)	567 (%56,64)		
Toplam	618 (%100)	383 (%100)	1001(%100)		

Her yatışta en az dört hafta etkin dozda ortalama 1,38 antipsikotik ilaç kullanılırken, en az bir hafta her-
hangi bir dozda ortalama 1,98 antipsikotik ilaç kullanılı-
mıştır.

Toplam 1001 yatışta 41 farklı kombinasyonda bir-
den çok antipsikotik ilaç verilmiştir. Sadece iki hasta-
da üç antipsikotik ilaç bir arada kullanılmıştır. Kullanı-

düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Kullanılan çoklu
antipsikotik türlerine göre sağlık sigortası olup olma-
ması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark
olduğu saptanmıştır ($\chi^2=49,694$ $p<0,001$). Birinci ku-
şak-ikinci kuşak antipsikotik alan grupta sağlık sigor-
tası olmama durumu diğer iki gruptan daha yüksek
bulunmuştur. (Tablo 3).

Tablo 3: Kullanılan kombinasyon türü ile sosyodemografik verilerin ilişkisi

	Birinci Kuşak-İkinci Kuşak	Birinci Kuşak- Birinci Kuşak	İkinci Kuşak-İkinci Kuşak	İstatistiksel Analiz
Kombinasyon n=383	218 (%56,92)	94(%24,54)	71 (%18,53)	
Cinsiyet				$\chi^2=3,55$ $p=0,169^*$
Erkek n= 268	153 (%57,08)	71 (26,49)	44 (%16,41)	
Kadın n=115	65 (%56,52)	23 (%20)	27 (23,47)	
Sağlık Sigortası				$\chi^2=49,694$ $p=0,001$
Var n=172	64 (%37,20)	60 (%34,88)	48 (%27,90)	
Yok n=211	154 (%72,98)	34 (%16,11)	23 (%10,90)	
Yaş (yıl)	34,33±9,78	35,82±10,40	37,40±11,37	$F=2,58$ $p=0,077^{**}$
Yatış Sayısı	4,30±4,00	4,91±4,37	6,11±6,84	$F=3,94$ $p=0,02$
Yatış Süresi (gün)	39,01±16,91	37,38±15,57	38,38±17,39	$F=0,314$ $p=0,731$

*:ki kare testi, **: tek yönlü varyans analizi

lan çoklu antipsikotik ilaçlar sırasıyla birinci kuşak-
ikinci kuşak (%56,92), birinci kuşak-birinci kuşak

En sık 10 çoklu antipsikotik kullanımı Tablo 4'de
gösterilmiştir.

Tablo 4: Çoklu antipsikotik tedavide en sık kullanılan ilaçlar

Sülpirid+Zuklopentiksol depo	104 (% 27,15)
Haloperidol+Klorpromazin	60 (%15,66)
Amisülpirid+Klozapin	36 (% 9,33)
Risperidon+Haloperidol	28 (% 7,31)
Zuklopentiksol+Haloperidol	28 (% 7,31)
Olanzapin+Haloperidol	15(% 3,91)
Risperidon+Tiyoridazin	13(% 3,39)
Sülpirid+Haloperidol	13(% 3,39)
Risperidon+Zuklopentiksol depo	10(% 2,61)
Risperidon+Klorpromazin	8(% 2,08)

TARTIŞMA

Çoklu antipsikotik ilaç kullanımı istisnadan çok yaygın bir durumdur (12). Çoklu antipsikotik ilaç kullanım sıklığını araştıran çalışmalar yatan hasta kayıtlarının veya sigorta kayıtlarının incelenmesi şeklinde yapılmış ve o anda hastanın kaç antipsikotik aldığına bakılmıştır. Sadece Tapp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamız gibi süreç değerlendirilmiş ve 30 günden fazla iki antipsikotiğin bir arada alınması çoklu antipsikotik ilaç tedavisi olarak kabul edilmiştir (3). Ancak Tapp'ın çalışmasında ayaktan takip edilen hastaların kullandığı antipsikotiklere bakılmıştır. Tespitlerimize göre biçim çalışmamız yatan hastalarda uygulanan kombine antipsikotik tedavide etkin dozu ve kullanılan süreyi göz önüne alan ilk çalışmadır.

Bu çalışmanın en önemli bulgusu, yatışların %38,26'sında dört hafta süreyle en az iki antipsikotiğin tedavi dozunda kullanılmasıdır. Benzer çalışmalarda bu oran %36-50 olarak bildirilmiştir (1-3). Hastaların önemli bir kısmı yeterli tıbbi dayanağı bulunmayan bir usulle tedavi edilmektedir. Toplam 1001 yatış için herhangi bir dozda kullanılan ortalama antipsikotik ilaç sayısı 1,98'dir. Her ne kadar bu oranın içinde tedavi dozunda kullanılmayan bir antipsikotik olsa da kullanılan ek antipsikotiğin ortalama dozunun tedavi dozuna çok yakın olması göz önünde tutulmalıdır. Aynı oran daha küçük bir örnekleme 1,8 olarak bildirilmiştir (9). Tedavi dozunda kullanımda ise bu sayı 1,38'e düşmektedir.

Ensari ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada antipsikotiğin bir başka antipsikotik ilaç ile beraber kullanıma oranı üç hastane için ortalama %64,7 olarak bildirilmiştir (9). Bu oranın bizim sonucumuza göre yüksekliği örnekleme oluşturan hastaların farklılığına bağlı olabilir. Nitekim Ensari'nin çalışmasında iki hastanenin so-

nucu ile üçüncü hastanenin sonucu arasında belirgin bir fark vardır. Çoklu ilaç kullanılmasının sıklığı ülkemizde yatak sayısının azlığına, hekim başına düşen hasta sayısının fazlalığına, dolayısıyla psikiyatri hekiminin en kısa sürede en etkili düzeyde remisyonu sağlayacak tedavi şeklini seçmeye zorlanmasına bağlanmaktadır. Ancak dünyanın birçok yerinde benzer yüksek oranların verilmesi, çoklu antipsikotik ilaç kullanımının sadece ruh sağlığı hizmet alanındaki sorunlara değil, halen kullanılmakta olan antipsikotiklerin yetersizliğine ve hastalığın farklı seyir özelliklerine de bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bir yıldaki 1001 yatışta 41 farklı kombinasyonda çoklu antipsikotik ilaç kullanımı, tedavi konusundaki karmaşayı ve klinisyenin zorluklarını yansıtmaktadır. McCue ve arkadaşları 1995 yılında hastaneden taburcu olan hiç bir hastaya birden çok antipsikotik önerilmezken, 2000 yılında hastaların %15'ine birden çok antipsikotik verildiğini bildirmiştir (11). Tedavi seçeneklerinin artması, yeterli tıbbi dayanak olmadan hastanın daha fazla sayıda antipsikotik ilaç kullanmasına neden oluyor olabilir.

Çoklu antipsikotik kullananların %56,92'si birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik ilacı bir arada kullanmıştır. Başka çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde birinci kuşak-ikinci kuşak ilacın bir arada kullanımının en sık olduğu bildirilmiştir (2,11-14). Hem daha güçlü D2 reseptör işgali, hem de daha geniş reseptör profili sağladığı için, bu bir arada kullanım uygun bir seçenek olarak görülüyor olabilir. Ancak ikinci kuşak antipsikotiklerin yan etkilerinin az olması avantajı böyle bir birlikte kullanım ile ortadan kalkmaktadır.

Çoklu antipsikotik tedavi alan hastalarla tek antipsikotik tedavi alan hastalar arasında eklenen ilaçlar açısından fark yoktu. Başka çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (6,11,15). Ek ilaçlar daha çok ajitasyon kontrolü, eklenen duygu durum bozukluğu tedavisi için kullanılırken; çoklu antipsikotik tedavi tek ilaçla yeteri kadar yanıt alınamayan durumlar için kullanılmaktadır. Bu çalışmanın en ilginç bulgularından biri çoklu antipsikotik tedavi alan hastaların daha az antikolinerjik kullanılmasıdır. Çoklu antipsikotik tedavi ile ilgili çalışmalarda bunun tersi bulgular bildirilmiştir (16,17). Çalışmanın yönteminde tespit edilmemekle birlikte, literatür ile çelişik olan bu bulgu, klinisyenin

çoklu ilaç tedavisi sırasında ilaç etkileşiminden sakınıyor olmasına ve çoklu antipsikotik tedavi sırasında kullanılan birinci kuşak antipsikotiklerin daha düşük doz kullanılmasına bağlı olabilir. Bir derlemede çoklu antipsikotik tedavi alan hastalarda daha fazla antikolinerjik kullanıldığı, ancak doz kontrol edildiğinde bu farkın ortadan kalktığı ileri sürülmüştür (18).

Çoklu antipsikotik tedavi alan hastaların yatış süreleri tek antipsikotik kullananlara göre daha uzundu. Başka çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir(6,18). Bu sonuç çoklu antipsikotik tedavi alan hastaların hastalıklarının daha zor tedavi edilmesi olarak yorumlanabileceği gibi, çoklu antipsikotik tedavi kullanımının yatış süresini azaltmadığı şeklinde de yorumlanabilir.

Kullanılan çoklu antipsikotik gruplarına bakıldığında ikinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik kullananların yatış süreleri değişmezken, aynı hastaneye yatış sayılarının diğer çoklu tedavi gruplarına göre fazla olduğu tespit edildi. Bu durumun tıbbi olmayan birçok değişkenle ilişkili olması söz konusudur. Ancak şizofreni hastalarının %5-25'inin tedaviye yanıt vermediği ya da çok az yanıt verdiği göz önüne alınırsa, bir grup hastanın kısmi remisyonla taburcu edildiği, tekrar yatışlarla yeni seçeneklerin hastaya verilerek remisyonun sağlanmaya çalışıldığı ileri sürülebilir. İkinci kuşak-ikinci kuşak çoklu kullanım sıklığının en az olması da bunu destekler. Bir çalışmada hastanede yatış süresinin uzunluğu ile taburcu olurken verilen ilaç sayısının fazlalığı arasında ilişki gösterilmiş ve bu durum hastalığın ciddiyeti veya tedaviye yanıt vermemesi olarak yorumlanmıştır. Aynı çalışmada ilaç sayısı ile klinik değişim arasında bağlantı gösterilememiştir (19).

Sağlık sigortası olmayanlar anlamlı oranda daha fazla birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik ilacı bir arada kullanmıştır. Önemli sayıda yatan hastanın giderleri devlet tarafından karşılanırken, aynı hastaların ayakta kullandıkları ilaçların bedeli karşılanmamaktadır.

Klinisyenin hastanın yatarken kullandığı ilacı ayakta kullanamayacağı kaygısı, ikinci kuşak-ikinci kuşak kombinasyon seçeneğini ortadan kaldırmış olabilir. Sosyal güvencesi olmayan bir hastanın birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik kombinasyonunu da ekonomik olarak karşılaması oldukça zordur. Buna rağmen klinisyenin birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotik kombinasyonunu daha çok kullanması, ikinci bir antipsikotik gerekliliği olduğu durumlarda, ikinci ilacı bir başka gruptan tercih etme zorunluluğunu gösteriyor olabilir. Çoklu ilaç kullanımında tedavi maliyeti üç kat artmaktadır (20). Bu yüksek maliyetin gerçekten işe yarayıp yaramadığı konusunda daha net bilgilere gereksinim vardır. Şizofreni hastalığının tedavisinde önemli yere sahip psikososyal rehabilitasyonun ciddi ekonomik kaynağa ihtiyacı olduğu göz önüne alındığında bu gereksinimin önemi bir kat daha artmaktadır.

Bu çalışmanın bir çok sınırlılıkları vardır. Geriye dönük bir çalışma olması, hastaların klinik durumlarının değerlendirilememesi, yan etkilerin tespit edilememesi ve klinisyenlere çoklu antipsikotik tercih etmelerinin nedenlerinin sorulmaması en önemli sınırlılıklardır. Ayrıca çalışmanın tek merkezde yapılmış olması verilerin genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Bu geriye dönük çalışmanın sonuçlarına göre, Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastaların çoklu antipsikotik ilaç kullanım oranları literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir. Hastaların önemli bir kısmının (%38,26) çoklu antipsikotik ilaç tedavisi almasının maliyeti çok artırdığı göz önüne alındığında, ciddi bir kaynak israfından söz edilebilir. Çoklu antipsikotik ilaç tedavisinin gerçekten hangi hastalara faydalı olabileceği bilgisi, bu israfı önleyebilir. Ayrıca psikiyatristin, hastasını farmakolojik yolla iyileştirme çabasının bir kısmını inatçı belirtilerle baş etme stratejilerine yönlendirmesi çok daha önemli bir kazanım olacaktır.

Kaynaklar:

1. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 951-955
2. Paton C, Lelliott P, Harrington M, Okocha C, Sensky T, Duffett R. Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *J Psychopharmacol* 2003; 17:223-229
3. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003; 54:55-59
4. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clin Neurosci* 1999; 53(Suppl): S35-S40

5. Takei N, Inagaki A. Polypharmacy for psychiatric treatments in Japan. *Lancet* 2002; 360: 647
6. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case control study of risk versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 700-706
7. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 26
8. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 325-329
9. Ensari H, Ceylan ME, Kılınc E, Kenar J. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 68-78
10. Parepally H, Chakravorty S, Levine J, Bar JS, Patel AM, Baird JW, Chalasani L, Delaney JA, Alzert R, Chengappa KN. The use of concomitant medications in psychiatric inpatients treated with either olanzapine or other antipsychotic agents A naturalistic study at a state psychiatric hospital. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 437-440
11. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in Patients with Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 984-989
12. Jahnssen B, Weinmann S, Berger M, Gaebel W. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenic care. *Schizophrenia Bull* 2004; 30: 1023-1032
13. Ananth J, Parameswaran S, Gunatikale S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2231-2238
14. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br Psychiatry* 2005; 187: 243-247
15. Rittmansberger H, Melse U, Schauflinger K, Horvath E, Donat H, Hinterhuber H. Polypharmacy in psychiatric treatment: patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *Eur Psychiatry* 1999; 14:33- 40
16. Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, Kurz M, Kurtzhaler I, Wlach T, Walpoth M, Fleischhacker W. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophrenia Research* 2005; 77:25-34
17. Sim K, Su A, Fujii S, Yang S, Chong M, Ungvari G, Si T, Chung E, Tsang H, Chan Y, Hecker S, Shinfuku N, Tan C. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *British J Clin Pharmacology* 2004; 58: 178-183
18. Gordos G. Antipsychotic polypharmacy or monotherapy? *Neuropsychopharmacol Hung* 2005; 7: 72-77
19. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, Post RM. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 9-15
20. Pırlıdar Ş. Şizofrenide Ekleme Tedavileri. Şizofreni Tedavi Kılavuzu içinde, Alptekin K, Atbaşoğlu (Editörler), 1. Baskı, Ankara: Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., 2005 23-28