

# Hastanede Yatan Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluk Tanılı Hastalardaki Antipsikotik Tedavi Seçimlerinin Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Ayşegül Yılmaz<sup>1</sup>, Atilla Soykan<sup>2</sup>, Elif Sultan Gül<sup>1</sup>, Meram Can Saka<sup>1</sup>

## ÖZET:

Hastanede yatan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalardaki antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük değerlendirilmesi

**Amaç:** Antipsikotik (klasik ya da atipik) kullanım tercihini ve kullanım sırasında antikolinergik ve depo antipsikotik ekleme gereğini ve ilaç değiştirme ihtiyacını araştırmak amacı ile şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı ile yatan hastalar incelenmiştir

**Yöntem:** Bu çalışmada, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı 787 yatan hasta geriye dönük olarak incelenmiş, antikolinergiklerin tedavide eklenme oranı, ilave depo antipsikotik kullanımı veya başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilmesi araştırılmış ve hastaların bazal klinik özellikleri (ör; hastanede kalış süresi, toplam hastaneye yatış sayısı...) karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Atipik antipsikotikler hastaların %86.3'ünde tercih edilen tedavi olmuştur. İlave depo antipsikotik kullanım oranı klasik antipsikotik kullanan grupta %63.8 iken, atipik grupta %40.2; antikolinergik kullanım oranı klasik grupta %64.8 iken, atipik grupta %50.3; başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilme oranı ise klasik grupta %32.4, atipik grupta ise %19.6 idi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Ayrıca sonuçlar olanzapin (%29.5) ve risperidon (%42.9) ile tedavi edilen hastalara göre ketiypin (%51.5) ve klozapin (%48.9) ile tedavi edilen hastalarda ilave depo antipsikotiklerin kullanım oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir ( $F=20.5$ ,  $p < .001$ ). Antikolinergik kullanımı ise risperidon (%67.1) ve ketiypin (%52.5) ile daha yüksek iken, olanzapin (%37.3) ve klozapin (%37.8) ile tedavi edilen hastalarda daha düşüktü ( $F=50.3$ ,  $p < .001$ ). Başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilme oranı ketiypin (%25.3) için en yüksekken, klozapinle tedavi edilen hastalarda (%6.7) ise en düşüktü ( $F=12.63$ ,  $p < .007$ ).

**Sonuçlar:** Sonuçlar, ilave depo antipsikotik kullanım oranı, antikolinergik kullanım oranı ve başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilmesi açısından atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklere göre daha avantajlı olduğunu göstermenin yanı sıra; atipik antipsikotiklerin kendi aralarında da anlamlı farklılıklara dikkat çekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Antikolinergikler, atipik antipsikotikler, klasik antipsikotikler, depo antipsikotikler, şizofreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:9-14

## ABSTRACT:

Evaluation antipsychotic medication choose retrospectively in inpatients with a diagnose of schizophrenia or schizoaffective disorder: 787 case

**Objective:** Antipsychotic medication choose (conventional or atypical) and add-on anticholinergics, add-on depot antipsychotics and need for switching of antipsychotics while medication were examined in schizophrenia and schizoaffective disorder inpatients.

**Method:** In this study, in which 787 schizophrenic and schizoaffective inpatients were evaluated retrospectively, we investigated the rate of anticholinergic and depots add on therapies or switching the index medication and compared them among basic features of the patients (i.e. duration of hospitalization, frequency of hospitalization...)

**Results:** Atypical antipsychotics were the treatment of choice in 86.3%. Add on depot antipsychotics rate were %63.8 in group which classical antipsychotic were being used, and %40.2 in atypical group, rate of anticholinergic use were %64.8 in classical group and %50.3 in atypical group, switching the index medication rate were %32.4 in classical group and %19.6 in atypical group, and these results were significant statistically ( $p < 0.05$ ). Furthermore results show that add-on depot antipsychotics rate was higher for quetiapine (51.5%) and clozapine (48.9%) than olanzapine (29.5%) and risperidone (42.9%) treated patients ( $F=20.5$ ,  $p < .001$ ). The rate of anticholinergic use was higher in risperidone (67.1%) and quetiapine (52.5%), while olanzapine (37.3%) and clozapine (37.8%) treated patients were being lower ( $F=50.3$ ,  $p < .001$ ). Switching the index medication rate was highest for quetiapine (25.3%) and lowest for clozapine (6.7%) treated patients ( $F=12.63$ ,  $p < .007$ ).

**Conclusion:** In addition besides results show that atypical antipsychotics were advantageous than classical antipsychotics among add-on depot antipsychotics, rate of anticholinergics use and switching of index medication, pointed out significant differences among atypical antipsychotics in each also.

**Key words:** Anticholinergics, atypical antipsychotics, conventional antipsychotics, depot antipsychotics, schizophrenia

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:9-14

## GİRİŞ

Son yıllarda klasik antipsikotiklerle (K-AP) atipik antipsikotikler (A-AP) arasında psikoz tedavisi açısından etkinlik çalışmaları yapılırken, yaşam kalitesine olan etkileri kıyaslanmakta ve ekonomik olarak dezavantajlı olmalarına rağmen CUTLASS 1 (Cost Utility of

the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) gibi çalışmalarla A-AP'lerin K-AP'lere tercih edilmesine değip değmediği sorgulanmaktadır (1). Gaebel ve arkadaşları (2003), Voruganti ve arkadaşları (2000), Tapp ve arkadaşları (2003), ve IC-SOHO (Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>2</sup>Prof. Dr., Psikiyatri AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Ayşegül Yılmaz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Mamak, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-595-6752

Elektronik posta adresi / E-mail address: aysgulyilmaz@yahoo.co.uk

Kabul tarihi / Date of acceptance: 27 Şubat 2007 / February 27, 2007

prospective observational study, Dossenbach ve arkadaşları 2004), EFESO (Estudio Farmacoepidemiologico en la Esquizofrenia con Olanzapina, Sacristan ve arkadaşları 2000) ve RODOS (Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia, Taylor ve arkadaşları 2003) grupları tarafından yakın zamanda gerçekleştirilen naturalistik çalışmaların sonuçları, K-AP'lere kıyasla A-AP'lerin etkinlik, yan etkiler ve yaşam kalitesini artırması bakımından daha avantajlı olduğunu açıkça göstermektedir (2-7). Bu çalışmaların pek çoğunda A-AP'ler bir "grup" olarak ele alınmalarına rağmen, D2 reseptör blokajı ile ilgili yan etkilerinin (ekstrapiramidal sistem) daha düşük olması dışında "benzer" olarak ele alınabileceklerine dair kısıtlı bir klinik temel bilgi vardır (4). Bir kısmının ekstrapiramidal sistemle ilgili yan etkileri daha sık gözlenirken, bir kısmında metabolik yan etkiler ön plandadır. Ayrıca tedavide hastaların bir kısmı ilave veya kombinasyon antipsikotikleri kullanmakta ve bir antipsikotikten diğerine geçebilmektedir (7,8).

Bu çalışmanın amaçları ise, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanısı ile yatan hastaların tedavisinde (a) K-AP ile A-AP'leri ve A-AP'leri (risperidon, olanzapin, ketiyapin, klopapin) kendi arasında ek antikolinerjik (AK) tedavi, ilave depo antipsikotik (D-AP) kullanımı ve taburculuk öncesinde başlangıç antipsikotiklerinin kesilmesi (değiştirilmesi) açısından karşılaştırmaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri serviserine yatırılmış olan hastaların naturalistik tedavi yaklaşımlarının geriye dönük dosyalarda taranmasıyla gerçekleştirilmiştir. 2000 ile 2003 yılları arasında yatışı yapılan tüm hastaların (n=2943) sırayla taburcu özetleri taranmış ve tüm hastalardan 797'si mevcut çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılamıştır. Çalışmaya dahil olma kriterleri, taburculukta şizofreni veya şizoaffektif bozukluğa ait DSM-IV kriterlerini karşılaması ve eşlik eden psikiyatrik veya dahili başka önemli bir hastalığının olmaması şeklinde belirlenmiş ve dosyalarından dahili hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği vb.) nedeni ile düzenli ilaç kullandığı anlaşılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, 797 hasta dosyasından 10 tanesi çalışma sorularını cevaplaması yönünden eksik bulunmuş ve analiz dışında tutulmuştur. Sonuç olarak 787 hasta dosyasın-

dan elde edilen veriler bu çalışmada kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Çalışma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

Dosyalardan çıkarılan sosyodemografik ve bazal klinik veriler arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, önceki yatış sayısı, mevcut yatışta hastanede kalış süresi ve ilk atak olup olmaması (indeks özellikleri-yattığı sırada özellikleri) yer almıştır. Her hasta için antipsikotik ilaç kullanımı hakkındaki bilgi, tıbbi dosyanın tedavi seyri ve hemşire gözlemi bölümlerinden elde edilmiştir. Çalışma tasarımına göre, kullanılan antipsikotik, eklenen D-AP ve AK ilaçların cinsi, dozu, uygulaması ve zamanlaması açısından naturalistik tedavi yaklaşımının dosyadan geriye dönük incelendiği bir çalışmadır. Post hoc veri sınıflandırması açısından bazı tedavi grupları tanımlanmıştır. İlk verilen (ve en az 3 gün devam edilen) ilaç "başlangıç antipsikotigi" olarak düşünülmüş, eğer hastaya klopapin, olanzapin, risperidon veya ketiyapin (hasta dosyalarının tarandığı dönem içerisinde bu dört A-AP dışında hekimlerin tercih ettiği başka bir antipsikotik olmamıştır) verilmemişse verilen başlangıç antipsikotigi "K-AP" olarak kaydedilmiştir. Klopapin, olanzapin, risperidon ve ketiyapin ile tedavi edilen hastalar tek tek kaydedilirken; ilave olarak bir grup oluşturmak üzere "A-AP" olarak da kaydedilmişlerdir. "D-AP" uygulanması, zayıf veya kısmi antipsikotik tedavi yanıtı olan hastalar için kuvvetlendirme yaklaşımının bir göstergesi olarak kabul edilmiş ve "ilave D-AP" olarak kaydedilmiştir. Antiparkinson ilaç uygulanması ekstrapiramidal belirtilerin varlığı veya olabileceği öngörüsü olarak kabul edilmiş ve "ilave AK" olarak kaydedilmiştir. Başlangıç antipsikotiklerinin kesilmesi ve diğer bir antipsikotik ile değiştirilmesi ise, başlangıç antipsikotigine zayıf veya kısmi yanıtın veya ilacı tolere edememenin göstergesi olarak değerlendirilmiş; ilacı değiştirilen hastalar "kesilme" olarak kaydedilmiştir.

## İstatistiksel Değerlendirme

"K-AP" ve "A-AP" grupları arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması 2- uçlu t testi kullanılarak yapılmıştır. Risperidon, olanzapin, ketiyapin ve klopapin ile tedavi edilen hastalar arasında sürekli değişkenler, varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Oranlardaki farklılıklar  $\chi^2$  testi kullanılarak incelenmiş; eğer sonuç anlamlı bulunmuşsa, değişkenler arasındaki etkileşimler daha ileri olarak  $2 \times 2$   $\chi^2$  testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişkenler arası analizlerin sayısının çokluğundan dolayı, tüm analizler için daha ileri bir istatistiksel anlamlılık düzeyi ( $p < 0.01$ ) seçilmiştir. Tüm analizler SPSS version 11 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

787 hastanın (şizofreni,  $n=690$ , %87.7; şizoafektif bozukluk,  $n=97$ , %12.3) yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, önceki yatış sayısı, mevcut yatışta hastanede kalış süresi, ilk atak olup olmaması, D-AP ya da AK eklemesi ve ilacın değiştirilmesine ait sosyodemografik ve klinik veriler tablo 1'de görülmektedir. A-AP'ler toplam örneklemimizin %86.3'ünde tercih edilen tedavi şekli iken yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, önceki yatış sayısı, mevcut yatışta hastanede kalış süresi ve ilk atak olup olmaması açısından A-AP ve K-AP grupları arasında klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

İlave D-AP kullanım oranı K-AP kullanan grupta %63.8 iken, A-AP kullanan grupta %40.2; AK kullanım oranı klasik grupta %64.8 iken, atipik grupta %50.3; başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilme oranı ise klasik grupta %32.4, atipik grupta ise %19.6 idi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ).

Ayrıca A-AP'ler kendi arasında da karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Yaş, medeni durum, eğitim düzeyi ve hastalığın süresi açısından A-AP'ler arasında anlamlı fark gözlenmemişken ( $p > 0.05$ ), cinsiyet, tanı, hastalığın başlangıç yaşı, önceki yatış sayısı, mevcut yatışta hastanede kalış süresi ve ilk atak olup olmaması gibi değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Sonuçlar olanzapin (%29.5) ve risperidon (%42.9) ile tedavi edilen hastalara göre ketiyapin (%51.5) ve klopazapin (%48.9) ile tedavi edilen hastalarda ilave depo antipsikotiklerin kullanım oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir ( $F=20.5$ ,  $p < 0.001$ ). Antikolinerjik kullanımı ise risperidon (%67.1) ve ketiyapin (%52.5) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek iken, olanzapin (%37.3) ve klopazapin (%37.8) ile daha düşüktü ( $F=50.3$ ,  $p < 0.001$ ). Başlangıç antipsikotiklerinin değiştirilme oranı ketiyapin (%25.3) için en yüksekken, klopazapinle tedavi edilen hastalarda (%6.7) ise en düşüktü ( $F=12.63$ ,  $p < 0.007$ ).

**Tablo 1: Sosyodemografik özelliklerin, bazal klinik özelliklerin, depo antipsikotik ve antikolinerjik eklenmesinin ve ilaç değişiminin klasik ve atipik antipsikotik kullanan hastalar arasında karşılaştırılması**

| Atipik ve Klasik antipsikotik tedavinin karşılaştırılması |                    |                    |                 |                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------------|
| Özellikler <sup>†</sup>                                   | Atipik AP (n= 682) | Klasik AP (n= 105) | Toplam (n= 787) | t / $\chi^2$ : p< <sup>‡</sup> |
| Yaş (yıl)*                                                | 35.7±12.1          | 35.9±12.2          | 35.7±12.0       | ns                             |
| Cinsiyet (n, % erkek)                                     | 428, 62.8          | 74, 69.5           | 501, 63.7       | ns                             |
| Medeni durum (n, % evli)                                  | 173, 25.8          | 25, 24.0           | 198, 25.6       | ns                             |
| Eğitim (toplam yıl)*                                      | 10.6±3.6           | 10.9±3.4           | 10.6±3.6        | ns                             |
| Başlangıç yaşı (yıl)*                                     | 23.9±7.9           | 23.8±8.5           | 23.9±8.0        | ns                             |
| Toplam önceki yatış sayısı*                               | 3.7±2.8            | 3.6±2.7            | 3.7±2.8         | ns                             |
| Hastalığın süresi*                                        | 11.7±9.19          | 11.9±10.5          | 11.7±9.4        | ns                             |
| Hastanede kalış süresi (gün)*                             | 44.6±31.9          | 42.2± 49.4         | 44.4±33.2       | ns                             |
| İlk epizod mu (n, % evet)                                 | 36, (%5.3)         | 9, (%8.6)          | 45, (%5.7)      | ns                             |
| D-AP eklenmiş mi (n, % evet)                              | 274, (%40.2)       | 67, (%63.8)        | 341, (%43.3)    | 20.7 :.001                     |
| AK eklenmiş mi (n, % evet)                                | 345, (%50.3)       | 68, (%64.8)        | 413, (%52.5)    | 7.3 :.007                      |
| I- AP sadece (n, % evet)                                  |                    |                    |                 |                                |
| I- AP + D-AP (n, % evet)                                  |                    |                    |                 |                                |
| Değiştirme (n, % evet)                                    | 134, (%19.6)       | 34, (%32.4)        | 168, (%21.3)    | 8.8 :.003                      |
| I- AP sadece (n, % evet)                                  |                    |                    |                 |                                |
| I- AP + D-AP (n, % evet)                                  |                    |                    |                 |                                |

\*Kısaltmalar: AP= antipsikotik, D-AP= depo antipsikotik, I-AP= ilk antipsikotik, AK= anti-kolinerjik, değiştirme=ilk antipsikotiklerin değişmesi, ns=anlamlı değil

<sup>†</sup>T test veya ANOVA, Post hoc test (LSD) sürekli değişkenler için; <sup>‡</sup>x<sup>2</sup>analizi kategorik değişkenler için, ve eğer  $\chi^2$  anlamlı ise, çoklu değişkenler için 2X2  $\chi^2$  analizi

\*ortalama±SD

1 2X2  $\chi^2$  karşılaştırmalarında anlamlı sonuçlarda, değişkenler arasında  $p > .05$  " = " ile ,  $p < .05$  ise " > " ile gösterilmiştir.

**Tablo 2: Sosyodemografik ve bazal klinik özelliklerin, depo antipsikotik ve antikolinerjik eklenmesinin ve ilaç değişiminin atipik antipsikotik kullanan hastalar arasında karşılaştırılması**

| Özellikler <sup>†</sup>        | Atipik antipsikotik tedavinin karşılaştırılması |                     |                     |                   |                                     | Anlamlı farklılıkların yönü |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
|                                | Risperidon<br>n= 252                            | Olanzapin<br>n= 241 | Ketiyyapin<br>n= 99 | Klozapin<br>n= 90 | F/ X <sup>2</sup> : p< <sup>‡</sup> |                             |
| Yaş (yıl)*                     | 36.7±11.2                                       | 34.9±12.9           | 35.0±12.4           | 35.5±11.9         | ns                                  | -                           |
| Cinsiyet (n, % erkek)          | 143, (%56.7)                                    | 151, (%62.7)        | 62, (%62.6)         | 72, (%80.0)       | 15.3: .002                          | Klo>Ris=Ola=Ket             |
| Medeni durum (n, % evli)       | 75, (%30.1)                                     | 61, (%25.7)         | 20, (%20.6)         | 17, (%19.5)       | ns                                  | -                           |
| Eğitim düzeyi (toplam yıl)*    | 10.4±3.7                                        | 10.6±3.6            | 10.4±3.5            | 11.1±3.4          | ns                                  | -                           |
| Hastalık başlangıç yaşı (yıl)* | 24.9±7.9                                        | 24.3±8.4            | 22.9±6.9            | 21.8±7.1          | 4.1: .008                           | Ris=Ola>Ket=Klo             |
| Toplam önceki yatış sayısı*    | 3.4±2.7                                         | 3.2±2.4             | 4.3±3.3             | 4.8±3.1           | 8.4: .001                           | Klo=Ket>Ola=Ris             |
| Hastalığın süresi (yıl)*       | 11.8±9.1                                        | 10.5±9.6            | 12.2±9.4            | 13.5±7.5          | ns                                  | -                           |
| Hastanede kalış süresi (gün)*  | 42.5±28.4                                       | 42.5±31.6           | 45.0±26.8           | 55.6±31.9         | 4.1: .007                           | Klo>Ris=Ola=Ket             |
| İlk epizod mu (n, % evet)      | 8, (%3.2)                                       | 23, (%9.5)          | 4, (%4.0)           | 1, (%1.1)         | 14.4: .002                          | Ola>Klo=Ris=Ket             |
| D-AP eklenmiş mi (n, % evet)   | 108, (%42.9)                                    | 71, (%29.5)         | 51, (%51.5)         | 44, (%48.9)       | 20.5: .0001                         | Ket=Klo> Ris>Ola            |
| AK eklenmiş mi (n, % evet)     | 169, (%67.1)                                    | 90, (%37.3)         | 52, (%52.5)         | 34, (%37.8)       | 50.3: .001                          | Ris>Ket>Klo=Ola             |
| I- AP sadece (n, % evet)       | 83, (%57.6)                                     | 57, (%33.5)         | 12, (%23.5)         | 6, (%13.6)        | 40.1: .001                          | Ris>Ola=Ket=Klo             |
| I- AP + D-AP (n, % evet)       | 86, (%79.6)                                     | 33, (%46.5)         | 40, (%83.3)         | 28, (%60.9)       | 28.3: .001                          | Ris=Ket>Klo>Ola             |
| Değiştirme (n, % evet)         | 53, (%21.0)                                     | 50, (%20.7)         | 25, (%25.3)         | 6, (%6.7)         | 12.6: .007                          | Ket=Ris=Ola>Klo             |
| I- AP sadece (n, % evet)       | 27, (%18.8)                                     | 31, (%18.2)         | 10, (%20.8)         | 2, (%4.3)         | ns                                  | -                           |
| I- AP + D-AP (n, % evet)       | 26, (%24.1)                                     | 19, (%26.8)         | 15, (%29.4)         | 4, (%9.1)         | ns                                  | -                           |

\*Kısaltmalar: AP= antipsikotik, D-AP= depo antipsikotik, I-AP= ilk antipsikotik, AK= anti-kolinerjik, değiştirme=ilk antipsikotikğin değişmesi, Klo=klozapin, Ola=olanzapin, Ris= risperidon, Ket=ketiyyapin, ns=anlamlı değil

<sup>‡</sup> T test veya ANOVA, Post hoc test (LSD) sürekli değişkenler için; <sup>‡</sup>analizi kategorik değişkenler için, ve eğer x<sup>2</sup> anlamlı ise, çoklu değişkenler için 2X2 x<sup>2</sup> analizi

\*ortalama±SD

1 2X2 x<sup>2</sup> karşılaştırmalarında anlamlı sonuçlarda, değişkenler arasında p>.05 "="" ile, p<.05 ise ">" ile gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Yatan hasta koşullarında, pek çok ülkede tedavide ilk tercih haline gelmiş olan A-AP'ler (4) örneklemimizin %86.3'ünde reçetelenmiştir.

Anlamlı derecede daha düşük dozda ilave AK'lerin (%50.3'e karşı %64.8) ve D-AP'lerin (%40.2'ye karşı %63.8) kullanımı ve daha düşük kesilme (değiştirilme) oranı (%19.6'ya karşı %32.4) A-AP'lerin, K-AP'lere oranla daha avantajlı olduklarını göstermiştir. Bu sonuçlar farklı kültürlerde ve kıtalarda yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermişlerdir (2,3,5,7,9,10).

Yakın zamana ait çalışmaların sonuçları, şizofreni tanısı ile yatırılan hastaların yaklaşık %50'sinin (%7-67 aralığında) antipsikotik polifarmasi aldıklarını, D-AP'lerle polifarmasinin bazı popülasyonlarda %50'lere vardığını göstermektedir (7,8). Bu çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da A-AP'lerle tedavi edilen hastaların %40.2'si ilave D-AP almıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi (11), bizim sonuçlarımız da ilave D-AP oranının ketiyyapin (%51.5) için en yüksek olduğunu ve ketiyyapin ve klozapin (%48.9) ile tedavi edilen hastaların D-AP alma olasılığının olanzapin (%29.5) ve risperidon (%42.9) ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede

de daha yüksek olduğunu göstermiştir. Olanzapin tedavi grubunda (%29.5) bu oranın en düşük bulunması ilaç ile ilgili etkinliğe işaret ediyor olabilir. Tedaviye dirençli grupta kullanıldığı bilinen klozapin hastaları için (%48.9) ilave D-AP'lerin oranı diğer çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek olduğu halde, klozapine ilave antipsikotik tedavisinin psikotik semptomları azaltmada yardımcı olabileceğine dair daha önce de bildirilen bulguları destekler niteliktedir (4).

Ekstrapiramidal semptomlar nedeniyle ilave AK'ler, antipsikotiklere uyumsuzluğu artıran ve yaşam kalitesini azaltan, K-AP'lerin ve kısmen A-AP'lerin majör sorunlarından. Çalışmalarda risperidon (%49.6) ile tedavi edilen hastalara göre olanzapin ile tedavi edilen hastaların (%36.9) anlamlı derecede daha düşük bir kısmının ekstrapiramidal semptoma sahip olduğu bildirilmiştir (6,7). Bizim çalışmamızda genel AK kullanma oranı diğer çalışmalarla (6,7) uyumlu olup; risperidon ile en yüksek (%67.1), ketiyyapin (%52.5), olanzapin (%37.3) ve klozapin (%37.8) ile ise daha düşük olmuştur. Eğer ilave antipsikotik verilen hastalar analizlere dahil edilmeseydi, AK kullanımının klozapin (%13.6) ve ketiyyapin (%23.5) ile tedavi edilen hastalarda en düşük olduğuna ve bunun bu çalışma tasarımı ile gerçekleştirilen diğer

çalışmaların (3,5,10) sonuçları ile uyumlu olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bizim örneğimizde AK kullanım oranı D-AP'lerin uygulanmasından sonra sırasıyla klopazapin için %60.9, ketiyapin için %83.3'e yükselmiştir. Buradan klopazapin ve ketiyapin ile tedavi edilen hastalara D-AP eklenmesinin, hastaların ekstrapiramidal semptom geliştirme yönünden dopamin reseptör blokajı duyarlılıklarını ne kadar arttırdığı görülebilir.

Tedavi değişimi bizim A-AP grubumuzun %19.6'sında meydana gelmiştir. Çalışma popülasyonlarının yaklaşık 1/3 ile 1/5'inin başlangıç antipsikotiklerini değiştirdikleri bilinmekle birlikte (2,12), sonuçlar ilaçlar arasındaki farklılıkları nadiren içermektedir. Bizim sonuçlarımız ketiyapin (%29), risperidon (%20) ve olanzapin (%12) için kesilme oranlarını karşılaştıran bir çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik içermektedir (5). Kesilme oranı (ilacın değiştirilmesi) ketiyapin ile tedavi edilen hastalarda (%25.3) en yüksek bulunurken, klopazapin grubunda (%6.7) en düşük olmuştur. Bu durum diğer bazı çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (5,9). Ayrıca bu sonuçların ilave D-AP varlığı ile değişmediği de saptanmıştır.

Çalışmanın sonuçları A-AP'leri destekler gözükmele birlikte, bizim çalışma popülasyonumuzda "A-AP'ler" arasında tesadüfün ötesine giden farklılıklar bulunmuştur. Sonuçlar A-AP'lerin, ilave AK ve ilave D-AP kullanımı ve kesilme oranı (değiştirme) açısından daha iyi

özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Sonuçlar açısından ketiyapin en az olumlu, risperidon ketiyapin ile olanzapin arasında bulunmuştur. Klopazapin ise daha kronik hastalar için saklanmış olduğu görünmektedir. Ancak, olanzapin ile tedavi edilen hastaların çoğu anlamlı derecede daha iyi prognostik faktörlerle (bunlar ilk atak, önceki hastane yatışı sıklığı daha az ve hastalığın daha geç başlangıçlı olması) başvurmışlardır. Sonuçlar ayrıca ilave antipsikotik uygulandığında A-AP'leri destekleyen sonuçların neredeyse kaybolduğunu düşündürmektedir.

Hastaların klinik ölçeklerle değerlendirilmemesi (kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği, pozitif semptomları değerlendirme ölçeği, negatif semptomları değerlendirme ölçeği vb. ile), yan etkilerin değerlendirilmemesi (ekstrapiramidal belirtileri değerlendirme ölçeği vb. ile), D-AP ya da AK ilaç başlanmasının subjektif kararlara bırakılması, örneklemin tek merkezden edinilmesi ve geriye dönük veri elde edilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bununla birlikte büyük bir üniversite hastanesinde yatarak tedavi gören şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı 787 hasta gibi büyük bir popülasyonun verilerinin sunulmasının literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu konuda yukarıdaki kısıtlılıkların gözönüne alındığı, naturalistik ve ileriye dönük çalışmaların planlanması halinde ülke psikiyatrisine yapacağı katkı açıktır.

## Kaynaklar:

1. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079-1087
2. Gaebel W, Riesbeck M, Janssen B, Schneider F, Held T, Mecklenburg H, Sass H. Atypical and typical neuroleptics in acute schizophrenia and related delusional disorders. Drug choice, switching and outcome under naturalistic treatment conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:175-184
3. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs, with reference to their subjective tolerability, side effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 2000;43:135-145
4. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54:55-59
5. Dossenbach M, Erol A, Mahfoud KM, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, Hodge A, O'Halloran RA, Bitter I; IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: Interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:312-321
6. Sacristan JA, Gomez JC, Montejo AL, Vieta E, Gregor KJ. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: results of a prospective pharmacoepidemiologic study. *EFESO Study Group. Clin Ther* 2000;22:583-599
7. Taylor DM, Wright T, Libretto SE. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS) U.K. Investigator Group. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64:589-597
8. Karow A, Lambert M. Polypharmacy in treatment with psychotropic drugs: the underestimated phenomenon. *Cur Opin Psychiatry* 2003;16:713-718



9. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68
10. Ritsner M, Perelroyzen G, Ilan H, Gibel A. Subjective response to antipsychotics of schizophrenia patients treated in routine clinical Practice; a naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:245-254
11. Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10): 20-30
12. Chengappa KN, Sheth S, Brar JS, Parepally H, Marcus S, Gopalani A, Palmer A, Baker RW, Schooler NR. Risperidone use at a state hospital: a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions. *J Clin Psychiatry* 1999;60:373-378