



Şizofreni Tedavisinde Çoklu İlaç Kullanımının Nedenleri

Özlem Albayrak Özalmete¹, E. Onur Özalmete², M. Emin Ceylan³, Meltem Efe Sevim⁴

ÖZET:

Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımının nedenleri

Son yıllarda şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin çoklu kullanımının artışı dikkat çekicidir. Tedavi kılavuzlarına göre, şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin bir arada kullanılması önce, yeterli doz ve sürede tek ilaç denemelerinin yapılması gerekmektedir. Ancak antipsikotiklerin tedaviye dirençli hastalarda veya bir antipsikotikten diğerine geçişte kısa süreli olarak bir arada kullanılabileceği bildirilmektedir. Buna rağmen antipsikotiklerin bir arada kullanılması artış gözlenmektedir. Şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığının artışındaki nedenler yayınlanmış araştırmaların ışığında derleme çalışmamızda tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, antipsikotikler, monoterapi, polifarmasi, tedavi direnci

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:68-74

ABSTRACT:

Causes of antipsychotic polypharmacy in schizophrenia treatment

Recently, the increase of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia is noticeable. According to the treatment algorithms, monotherapy at adequate dose and for adequate duration should be tried before the use of antipsychotic combinations. It was reported that polypharmacy could be necessary in treatment-resistant schizophrenic patients or for a short period during the switch from one antipsychotic to another. In spite of this, antipsychotic polypharmacy has been increasing. The causes of the increase in the antipsychotic polypharmacy use in schizophrenia have been discussed in this review study.

Key words: Schizophrenia, antipsychotics, monotherapy, polypharmacy, treatment resistance

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:68-74

¹Uzm Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye
²Asist. Dr., 13. Psikiyatri Kliniği,
³Doç. Dr., Klinik Şefi, 4. Psikiyatri Kliniği,
⁴Uzm. Dr., 12. Psikiyatri Kliniği, M.O. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm Dr. Özlem Albayrak Özalmete, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, 34736 - Sinan Ercan Cad. No: 29, Kazasker - Erenköy, Kadıköy, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-216-302-0503

Faks / Fax: +90-216-302-9422

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ebruzozlem@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
9 Haziran 2008 / June 9, 2008

Bağıntı beyanı:

Ö.A.Ö.; E.O.Ö. ve M.E.S.: yok.
M.E.C.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

Declaration of interest:

Ö.A.Ö.; E.O.Ö. ve M.E.S.: none.
M.E.C.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

GİRİŞ

Son yıllara kadar, psikiyatri pratiğinde ilaçların çoklu kullanımına genel bakış, ilaç etkileşimleri ve tedaviye uyum sorunu yaratması nedeniyle olumsuzken, şimdilerde farklı ilaç mekanizmaları ile özellikle kronik hastalıkların seyrini iyileştirme yönünde farklı bir bakış açısı gelişmeye başlamıştır. Her ne kadar klinik araştırmalar yetersiz olsa da, klinik tecrübelerle dayanarak yapılan çoklu ilaç kullanımı uygulaması, psikiyatride sıkça kullanılan bir tedavi şeklini almıştır (1). Psikiyatrinin genelinde olduğu gibi, şizofreni tedavisinde de çeşitli ilaçların bir arada kullanıldığı dönemler vardır. Hastalığın kronik gidişatı, uygun yanıtı elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle şizofreni hastalığı çoklu ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır (2).

Antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde kullanımları, 1950'lerde klorpromazin keşfi ile başlamıştır. 1960'lar-

la birlikte, D₂ reseptör blokleri olan diğer antipsikotiklerin ortaya çıkması, bu ilaçların daha yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Klasik antipsikotiklerin benzer etkilerine rağmen, 1970'lerde, antipsikotiklerin bir arada kullanılması sık gözlenen bir uygulama haline gelmiştir. Bu eğilim 1980'lerde sorgulanmaya başlanmıştır. Sonuç olarak, 1980'lerle birlikte antipsikotiklerin çoklu kullanımını uygun olmayan bir tedavi şekli olarak kabul edilmiş ve sıklığı azalmıştır. Fakat 1990'larda üretilen yeni antipsikotiklerle birlikte, çoklu kullanım tekrar gündeme gelmiştir (2).

Antipsikotiklerin bir arada kullanılmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunların başında hastalığın kronik gidişatı karşısında duyulan çaresizlik ve tedaviye direnç sorunu yer almaktadır (3). Ancak, antipsikotiklerin artan sıklıkta çoklu kullanılması, klinik gözlemler, vaka bildirimleri ve kısıtlı sayıdaki klinik çalışmalara dayanmaktadır (2,4). Tedavi kılavuzlarını içeren basılmış yayınlarda, şizofreni

tedavisinde antipsikotiklerin bir arada kullanılmasından önce, yeterli doz ve sürede tek ilaç denemelerinin yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bu kılavuzlara göre, antipsikotiklerin çoklu kullanımı, sadece dirençli hastalarda ve bir antipsikotikten diğerine geçiş sırasında uygulanabilmektedir (5,6,7).

Çoklu Antipsikotik Kullanım Sıklığı

Şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığı, ülkelere ve yıllara göre değişmektedir. Çalışma verileri, antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığının yıllar içinde arttığını göstermektedir. Dünya genelinde, 1995 yılındaki oran %43 iken, 1999 yılında %70'lere yükselmiştir. 2000 yılında ABD'de yapılan bir çalışmaya göre antipsikotiklerin çoklu kullanım oranı yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında %48 olarak belirlenmiştir (8). Ancak bu oranın %75'e ulaştığını belirten çalışmalar da vardır (9). İngiltere'de de sıklık benzerdir (10). Japonya'da bu sıklık sadece yatan hastalarda %70-90'dır. Hastaların yarısının üç veya daha fazla antipsikotik kullandığı bildirilmektedir (3). Doğu Asya'daki altı ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada, ülkelere göre %50- %70 arası değişen oranlarda tipik ve atipik antipsikotiklerin birlikte kullanıldığı, bu uygulamaların hastaların yaşı, hastalığın süresi ile ilişkili olduğu ve bu durumun kültürel, çevresel faktörlerden etkilendiği belirtilmektedir (11).

Türkiye'de, ülke geneline dair yapılmış bir sıklık çalışması yoktur. Ancak Ruh Sağlığı ve Hastalıkları hastanelerindeki, psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirildiği bir araştırmada, antipsikotiklerin kullanımını sırasında ikinci bir antipsikotik ilaç kullanımı %64,7 olarak bildirilmiştir (12). Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmaya göre, 2003 yılında yatarak tedavisi yapılan şizofreni hastalarında antipsikotiklerin %49 oranında çoklu olarak kullanıldığı ve bu uygulamanın hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ve yatış süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). 2002 yılında şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılarını Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalarda ise %38,2 oranında çoklu antipsikotik kullanımı olduğu, bu hastaların yatış sürelerinin anlamlı derecede uzadığı, ancak antikolinerjik kullanım oranlarının tek antipsikotik kullananlara göre daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir (14). Ayaktan takibi yapılan 274 şizofreni hastasında antipsikotiklerin bir ara-

da kullanımı %54,4 oranında saptanmıştır (15). Ayrıca şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı 787 yatan hastada, antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük bir çalışması yapılmış ve bu çalışmada mevcut antipsikotik tedaviye %40,2 oranında depo antipsikotik eklendiği, bu oranın tipik antipsikotiklerle %63,8 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır (16).

Çoklu Antipsikotik Kullanımının Nedenleri

Kingsbury ve arkadaşları çalışmalarında, antipsikotiklerin bir arada kullanılmasının nedenlerini klinik gözlemlerine dayanarak açıklamaktadır. Bu çalışmaya göre, çoklu kullanım nedenlerinin başında hekimlerin korku ve tembelliği gelmektedir. Belirsiz teşhisler, uygunsuz ilaç dozları ve titrasyonlar, kısaltılmaya çalışılan hastane yatışları, psikoz sırasında görülen anksiyetenin tanımlanmasındaki değişkenlikler gibi nedenlerin ilaçların çoklu kullanımında artışa yol açtığı, yanı sıra, hastada güvensizlik ve tedaviye devam etmede zorluklara sebep olduğu belirtilmektedir (17).

Rapp ve Kaplan antipsikotiklerin çoklu kullanılmasının sebeplerini temelde ikiye ayırmıştır: Klinisyene bağlı etkenler ve topluma bağlı etkenler. Klinisyenlerin antipsikotikleri sık olarak bir arada kullanmaları, "bir bulgu için bir antipsikotik" kuralını benimsemiş olmalarından kaynaklanabilir. Klinisyenler yeni bir antipsikotiğe başladıklarında, diğerini de kesmeye cesaret edemeyebilir veya kesmeyi ihmal edebilirler. Başlanılan antipsikotik ilaç uygun süre ve dozlarda kullanılmayabilir. Bu nedenle elde edilemeyen etki, başka bir ilaç eklenerek elde edilebilir. Rapp ve Kaplan'a göre sosyal nedenler arasında en önemli olanları, ilaç endüstrisinden gelen baskı, az sayıda doktorun çok sayıda hasta ile ilgilenmesi ve sigorta şirketlerinin sadece ilaç tedavisini karşılaması ve hastayı tam olarak değerlendirmek için yeterli süreye izin verilmemesidir. Doktor maaşlarının düşük olması ve bu nedenle kaliteli hizmet yerine, çok sayıda hasta bakmanın tercih ediliyor olması da diğer nedenler arasındadır. Ayrıca, sigorta şirketleri tarafından dava edilme korkusu, en bilgili klinisyenleri bile etkilemektedir. Son yıllarda ABD'deki politik çevreler bu durumu dikkate almak zorunda kalmışlardır. Çünkü bu durum devlet ekonomisini de olumsuz yönde etkilemektedir (18). Sigorta şirketleri, hastaların hastanelerde uzun süreli tutulmamasına yönelik hekimlere baskı

yapmaktadır. Bu da hekimleri, hızlı yanıt alabilmek adına, çoklu ilaç kullanımına zorlamaktadır (3).

Antipsikotiklerin çoklu kullanım nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

ge, özellikle de klozapine, güçlü D₂ reseptör blokleri olan bir antipsikotik eklendiğinde, yeterli klinik cevabı sağlamak için gerekli olan %70-80 dopamin reseptör blokajına ulaşılabilir (20).

Tablo 1: Antipsikotiklerin çoklu kullanım nedenleri

Klinisyene bağlı	Sisteme bağlı	Hastalığa bağlı	Toplumsal nedenler	İlaç endüstrisine bağlı
İlaç doz ve süresinin yeterliliğine dikkat edilmemesi	Doktor başına düşen hasta sayısının fazla olması	Hastalığın kronik ve prognozunun kötü oluşu	Ekonomik nedenler	Reklam
Baştan savma teşhisler	Hastane yönetimi ve sigorta şirketlerinin baskısı (Hastanede kısa süreli yatış)	Tedavi direnci	Doktor-hasta ilişkisinin yetersizliği	İlaçlar hakkındaki abartılı vaatler
Uygunsuz ilaç değiştirme ve kesme	Hastaların sosyal güvencelerinin olmayışı veya tedavilerinin bir kısmının karşılanması	Hastalığın ve tedavi yan etkilerinin hastanın yaşam kalitesini etkilemesi	Ailenin eğitilmiş ve bilinçli olmaması	İlaçların pahalı olması
Hastalık içinde anksiyete ve depresyon bulgularının tanımlanamaması	Rehabilitasyon hizmetlerinin ve hasta takiplerinin yeterli olmaması	Eş tanı	Akıl hastalığıyla damgalanma	
	Hasta yakınlarına destek veren bir sistemin olmayışı			

Klinik Etkinlik

Atipik antipsikotiklerin, klasik antipsikotiklerden farklı olarak karmaşık reseptör aktiviteleri ve birbirlerinden farklı farmakodinamik özellikleri vardır. Bu antipsikotiklerin her birinin santral sinir sisteminde ve dopamin-erjik sistemde farklı ve kendine özgü bir etkiye sahip olması, bir arada kullanımlarının uygun olabileceğini düşündürmektedir (19).

Kennedy ve Procyshyn, 2000 yılında yaptıkları bir derleme çalışmada, bir antipsikotiğin diğeri ile birlikte kullanılmasının farmakokinetik ve farmakodinamik temele dayalı olarak, antipsikotiklerin 5HT_{2A}/D₂ reseptör antagonizma özelliklerine, diğer reseptörlere etkisine (α 1, μ , H), sitokrom P450 metabolizmasını içeren farmakokinetik özelliklere ve farmakodinamik özelliklere göre belirlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Kennedy ve Procyshyn bu özellikleri göz önünde bulundurarak, yetersiz olarak yanıt alınan klozapin tedavisine haloperidol eklemenin akılcı bir yaklaşım olabileceğini bildirmişlerdir (19). Kapur ve arkadaşlarının teorisine göre, bir atipik antipsikoti-

şizofreni tedavisinde son seçenek olarak tanımlanan klozapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda, klozapinin tipik ve atipik antipsikotiklerle birlikte kullanımı en sık uygulanan tedavi yöntemidir (4,21). Bu nedenle özellikle, klozapine çeşitli antipsikotiklerin eklendiği tedavi stratejileri üzerine çalışılmaktadır (22,23).

Klinikte klozapine en sık eklendiği düşünülen ve etkinliği konusunda beklenti oluşturan antipsikotik risperidondur (24). Klozapine dirençli 86 şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastasını içeren, 1988-2005 tarihleri arasında yapılmış olan 2 randomize kontrollü (25,26), 3 açık etiketli (27-29) ve 8 (30-37) vaka çalışmasının değerlendirildiği bir derleme çalışmada, risperidonun klozapin ile birlikte kullanımı, 37 (%43) hastada etkili bulunmuştur. Ancak çalışmalarda farklı ölçekler (PANS, BPRS) kullanılmış olması, vakaların psikopatoloji düzeyleri açısından tam bir karşılaştırmaya olanak vermemiştir. Yeterli ve etkin klozapin tedavisinin zamanı ve dozu çalışmacılara göre değişmekle birlikte klozapin dozunun en az 300 mg/gün olarak uygulanması konusunda tutarlılık vardır. Daha önce risperidon tedavisi denenmiş ve yetersiz yanıt alınan hasta sayı-

sı ise sadece 35'tir (24). Ancak Freudenreich ve Goff, 2002 yılında yaptıkları derleme çalışmasında antipsikotiklerin birlikte kullanım etkinliğini göstermenin en güvenilir yönteminin, her birinin öncesinde tek olarak denenmesi ile olabileceğini savunmaktadır (4). 2007 yılında kendi yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, daha önce en az 2 antipsikotiğe yeterli yanıt alınamamış ve en az 6 aydır tek başına klopapin tedavisi verilen 24 dirençli hastanın tedavisine, 6 hafta için 4 mg/gün risperidon eklenmiştir. Risperidon eklenen hastalarda kontrol hastalarına göre PANSS toplam puanlarında anlamlı bir azalma saptanmamıştır (38). 2006 yılında 68 hasta ile çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılan bir başka çalışmada da, 3 mg/gün risperidon eklenerek 18 hafta takibi yapılan hastaların, kontrol hastalarına göre PANSS puanlarında anlamlı olarak azalma saptanmamıştır (39).

Klopapinin diğer antipsikotiklerle birlikte kullanımına dair çalışmalar da vardır. Çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada tipik antipsikotiklerden yanıt alınamayan ve klopapin tedavisine yetersiz yanıt alınan şizofreni hastalarında tedaviye sülpriid eklenmesi ile pozitif ve negatif bulgularla önemli bir azalma saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada en az 12 haftalık klopapin tedavisine yeterli yanıt alınamayan ve BPRS $\geq$ 25 olan 28 hastanın 16'sı tedavilerine 600 mg sülpriid eklenerek, diğerlerine ise plasebo verilerek 10 hafta izlenmiş ve bu sürenin sonunda değerlendirilen BPRS, SANS ve SAPS değerlerinde anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar reseptör etkinliği açısından 5HT/D₂ oranının klopapinin tersine, yüksek seviyeden orta seviyelere çekilmesi yoluyla, tipik antipsikotiklere cevap vermeyen bir grup hastada daha iyi cevap elde edilebileceğini savunmaktadır (40).

Klopapinin amisülpriid ile birlikte kullanıldığı vakalarda yapılan çalışmalar kontrollü ve randomize çalışmalar olmamakla birlikte, sonuçlar klinik etkinliğin arttığı yönündedir (41,26). Ziprasidonun klopapine eklenmesi ile klinik yarar sağlandığını gösteren vaka çalışmaları vardır (42). Açık yapılan klinik bir çalışmada, 9 tedaviye dirençli hastada, en az 6 aydır devam eden klopapin tedavisine eklenen ziprasidon ile BPRS sonuçlarında önemli bir azalma saptandığı ve 6 aylık izlem sonucunda klopapin dozunun %18 oranında azalmasına olanak verdiği belirtilmektedir (43). Aripiprazolün klopapine eklenmesi ile ilgili yapılan klinik etkinlik çalışmaları olumlu sonuçlar sunmakla birlikte, vaka bildirimleri ve kontrolsüz çalışmalar-

la sınırlıdır (44-47). Klopapine olanzapin eklenmesi az sayıdaki vaka çalışması ile sınırlıdır (48,49). Her ne kadar vakalarda, klinik gelişmenin sağlandığı bildirilmişse de, aynı gruptan olan iki antipsikotiğin birlikte kullanılması-nın farmakodinamik açıdan mantıklı olmadığı düşünülmektedir (50).

Olanzapin ile diğer antipsikotiklerin birlikte kullanımına dair, bir randomize kontrollü çalışma vardır. 17 tedaviye dirençli kronik şizofreni hastası ile yapılan bu çalışmada, olanzapin tedavisine eklenen sülpriid tedavisinin pozitif ve negatif bulgularla etkili olmadığı, ancak Hamilton Depresyon Ölçeği ile değerlendirilen depresif bulgularla belirgin bir iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir (51). Yapılan iki açık klinik çalışma ve diğer vaka çalışmaları da, sülpriid, amisülpriid, aripiprazol ve risperidon tedavilerine olanzapin eklendiğinde, tedaviye dirençli veya yan etkiler nedeniyle yüksek dozlar kullanılmayan hastalarda etkinliğin artırabileceğini desteklemektedir (52-55).

Stahl ve Grandy yaptıkları bir derleme çalışmasında risperidon ya da olanzapine divalproex eklenmesinin antipsikotik etkinliğin başlama süresini kısalttığını, başka bir antipsikotiğin eklenmesinin yararlılığına dair kanıtların olmadığını belirtmişlerdir. Sonuçta, şizofreni hastalarında uygulanması gereken en iyi tedavinin etkin dozda tek bir antipsikotikle olması gerektiğini savunmaktadırlar (56).

İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkiler

Antipsikotiklerin çoklu kullanımının etkinliğine dair kanıtlanmış veriler yeterli olmadığı gibi, yan etkilerle ilgili veriler de yeterli değildir (56). Antipsikotiklerin bir arada kullanılmasından önce yapılması önerilen yüksek doz antipsikotik uygulamasının, kardiyak problemlere, ileti bozukluklarına, torsa de pointese, hatta ani ölüme sebep olduğu bilinmektedir (57). Bu nedenle yüksek doz antipsikotik ile tedavi yerine, antipsikotiklerin bir arada kullanılması akılcı bulunabilir. Ancak antipsikotiklerin çoklu kullanımının da toplam antipsikotik dozunu artırdığı ve istenmeyen yan etki sıklığını artırabileceği unutulmamalıdır (58-60). 88 şizofreni hastasının 10 yıllık izlemi sonucunda elde edilen veriler ölüm oranlarının antipsikotiklerin çoklu kullanıldığı vakalarda 2-3 kat artış gösterdiğini bildirmektedir (57).

Tipik bir antipsikotiğin, atipik bir antipsikotikle birlikte kullanılması sırasında görülen akut ekstrapiramidal yan etkilerin, yalnız olarak kullanımından daha yüksek oranda

görüldüğü bildirilmektedir (10). Haloperidol ve risperidonun bir arada kullanılması fazlasıyla yüksek D₂ blokajına neden olacağından, yan etki insidansı da yüksek olmaktadır (4,50). Aynı şekilde sülpiridin, tipik bir antipsikotik ile bir arada kullanımı da prolaktin seviyelerinde ve ekstrapiramidal yan etkilerde artışa neden olmaktadır (56). Haloperidol tedavisine eklenen olanzapinin, haloperidolün plazma seviyelerini yükselttiği ve parkinsonizm belirtilerinde önemli derecede artış olduğu bilinmektedir. Bu durumun, haloperidol metabolizmasının yarışmalı inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (61).

Atipik antipsikotiklerin çoklu kullanımı kardiyak yan etkiler açısından tehlikelidir. Bu hastalarda, kardiyak yan etki riski arttığından düzenli EKG kontrolleri önerilmektedir. Aynı zamanda diyabet riskinde ve astım ataklarında da artış gözlemlendiği bildirilmektedir (62). Risperidon ve klozapinin birlikte kullanıldığı hastalarda yapılan çalışmalarda gözlenen yan etkiler nötropeni, aritmi, distoni, akatizi, nöroleptik malign sendromdur. Risperidonun klozapinin metabolizmasını azaltarak, kan seviyesini artırdığı için bu yan etkileri de artırdığı düşünülmektedir (21).

Tartışma

Yeni nesil antipsikotiklerin üretiminin artışı ile birlikte, antipsikotik polifarmasi, şizofreni hastalarının tedavisinde tekrar gündeme gelmiştir. Şizofreninin kronik seyri ve tedaviye direnç karşısında ilaç tedavisinden alınan sonuçların sınırlı oluşu nedeniyle antipsikotik ilaçlar sık olarak birlikte kullanılmaktadır.

Sınırlı sayıda çalışmada, antipsikotiklerin çoklu kullanımının şizofreni hastalarının tedavisinde avantaj sağladığı yönünde bulgular saptanmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre, antipsikotiklerin birlikte kullanımı ile ilaçların yan etki insidansı azalmakta, hastaneye yatış süresi kısaltmakta ve hastalığın gidişatı olumlu olarak etkilenmektedir (63). Diğer taraftan, bazı çalışmalar da çoklu antipsikotik kullanımının, ilaç etkileşimleri yönünden tehlikesiz kabul edilemeyeceği ve şizofreni hastalarındaki ölüm oranını artırdığı yönündedir (57,64). Yan etki sıklığındaki artış, hastane yatışlarının uzamasına neden olmaktadır (59). Hem yan etkileri artırması, hem de tek ilaca üstünlük sağlamaması nedeniyle çoklu ilaç kullanımının, maliyet-etkinlik avantajının olmadığı düşünülmektedir (59). Ancak antipsikotik ilaçların yaşamı tehdit edici yan etkilerinin sık görülmemesi, çoklu olarak kullanılmalarını kolaylaştırıcı bir

etken olarak görülmektedir (65).

Şizofreni hastalarında tedaviye direnç sorununun, klinisyenleri deneysel yaklaşımlarla yeni çıkan antipsikotikleri denemeye ve birlikte kullanmaya yönlendirdiği gözlenmektedir. Ancak şizofreni tedavisinin sonuçlarını değerlendirirken, depresyon ve anksiyete bulguları, bilişsel işlevler, beden sağlığı, ölüm, intihar, ekstrapiramidal yan etkiler, hastaneye yatış sayısı, hastanede geçirilen süre, yaşam kalitesi ve üretkenlik gibi unsurlar da dikkate alınmalıdır. Bu durumlar, son yıllarda şizofrenide tedaviye direnç konusunu daha bütüncül bir yaklaşımla ele almayı gerektirmiştir.

Ananth ve arkadaşları, ilaç endüstrisinin, gerçekle bağdaşmayan vaatler ve sunulan promosyonlar yoluyla klinisyenleri baskı altına almaya çalışmasının da çoklu antipsikotik kullanımının önemli bir nedeni olduğunu ileri sürmektedir (3). Hastaların ve ailelerin, ilaçlar hakkında, çevreden edindikleri eksik veya yanlış bilgiler nedeniyle ek ilaç verilmesi konusunda talepkar olabildikleri bilinmektedir. Piyasada bulunan çok sayıda antipsikotik ilacın varlığı klinisyeni ilaç seçimi ve çoklu kullanım açısından zorlayabilmektedir. Bu durum klinisyen başına düşen hasta sayısının fazla olmasıyla da ilişkilendirilmektedir (3).

Yapılan birçok çalışmada, farklı antipsikotiklerin birlikte kullanımının, “klinik iyileşme” açısından etkinliği saptansa da, güvenilirlik ve etkinlik açısından çoklu tedavi çeşitlerinin birbirine üstünlüğü tartışmalıdır (66). Antipsikotiklerin çoklu kullanımının basılmış yayınlarda yeterli sayıda klinik çalışmayla desteklenmemesi ve çoğu zaman anekdotlara dayalı verilerle değerlendirilmesine rağmen, klinisyenler tarafından hızla artan oranda kullanılmasını, Stahl, “Psikiyatrinin küçük kirli sırrı” olarak tanımlamaktadır (56).

Sonuç olarak, mevcut antipsikotikler çoğu zaman, deneysel yaklaşımlarla, akılcı tedavi önerilerine uyulmadan kullanılmaktadır. Antipsikotiklerin çoklu kullanımının özellikle tedaviye dirençli hastalarda son seçenek olarak denenebileceği ve antipsikotik değişimi sırasındaki geçişlerde kısa süreli olarak kullanılabileceği tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. Ancak antipsikotiklerin uzun süreli olarak bir arada kullanımı, kısıtlı sayıdaki çalışmalarla desteklense de, akılcı bir birleşimin etkileri ve yan etkileri açısından yapılan kontrollü çalışmalar yetersizdir. Antipsikotiklerin bir arada kullanılmasının, etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmesi için yeterli sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002; 28: 76-84
- Fiorello SJ. Examining the rationale for antipsychotic polypharmacy. *Behavioral Health Management* 2003; 23, 6: 2-3
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic Polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2231-2238
- Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 323-330
- Leshman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. In American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Psychiatric disorders. Washington D.C. and London UK, American Psychiatric Publishing, Inc, 2006; 565-746
- Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroups TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1751-1762
- Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guideline: Treatment of Schizophrenia (Anonymous). *Can J Psychiatry* 2005; 50: 7-57
- Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000; 26: 451-457
- Weissman EM. Antipsychotic Prescribing Practices in the Veterans Healthcare Administration- New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull* 2002; 28: 31-42
- 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
- Sim K, Su A, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang HY, Chan YH, Heckers S, Shinfuku N, Tan CH. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:178-183
- Ensari H, Ceylan ME, Kılınç E, Kenar J. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 68-78
- Albayrak Özalmete EÖ. Şizofreni hastalarının tedavisinde antipsikotik polifarmasi uygulamasının değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. M. O. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, İstanbul.
- Böke Ö, Sarısoy G, Akbaş S, Aker S, Korkmaz S, Aker AA, Bahçe Z, Çelik C, Şahin AR. Yatan hastalarda çoklu antipsikotik kullanımı: Geriye dönük bir çalışma *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni – Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006; 16: 167-173
- Sarandöl A, Akkaya C, Cangül Ş, Mercan Ş, Pirinççi E, Kırılı S. Ayaktan takip edilen şizofreni hastalarının takip sürelerini etkileyen sosyodemografik, hastalık ve tedaviye ait özellikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni – Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2007; 17: 15-23
- Yılmaz A, Soykan A, Gül ES, Saka MC. Hastanede yatan şizofreni ve şizoaftaktif bozukluk tanılı hastalardaki antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni – Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2007; 17: 9-14
- Kingsbury SI, Yi D, Simpson GM. Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv*, 2001; 52: 1033-1036
- Rapp MR, Kaplan A. Polypharmacy revisited. *Can J Psychiatry* 1981; 26: 569-573
- Kennedy NB, Procyshyn RM. Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 155-159
- Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158: 311-314
- Chong MY, Tan CH, Fuji S, Yang SY, Ungvari GS, Si Tianmei, Chung EK, Sim K, Tsang HY, Shinfuku N. Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 61-67
- Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28: 89-98
- Zink M, Dressing H. Augmentation of clozapine with atypical antipsychotic substances. *Curr Psychiatry Rev* 2005;1: 165-72
- Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappas KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:350-355
- Anıl Yağcıoğlu AE, Kivırcık Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazıcı MK, Alptekin K, Ertuğrul A, Jayatilake K, Göğüş A, Tunca Z, Meltzer HY. A double blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 44: 1145-1149
- Joiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130-136
- De Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 129-130
- Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 395-397
- Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001; 48: 155-158
- Adesanya A, Pantelis C. Adjunctive risperidone treatment in patients with clozapine-resistant schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry* 2000; 34: 533-534
- Chong SA, Remington G. Hoarding and clozapine and risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 17: 130-131
- Korean AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TB. Cross-tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1690

33. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 61-63
34. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 305-307
35. Raju GVL, Kumar R, Khanna S. Clozapine-risperidone combination in treatment-resistant schizophrenia. *Aust NZ J Psychiatry* 2001; 35: 543
36. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 334-336
37. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1401-1402
38. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 92: 90-94
39. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. *N Engl J Med* 2006; 354: 472-82
40. Shiloh R, Zemishian Y, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569-573
41. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia - case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 26-31
42. Zink M, Mase E, Dressing H. Ziprasidone augmentation of clozapine. *Psychiatr Prax* 2004; 31: 259-261
43. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 220-224
44. Stoner SC, Dahmen MM, Berges A, Petry WM. Augmentation of aripiprazole with low-dose clozapine. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1599-1602
45. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 117-124
46. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007; 21: 453-456
47. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1167-1169
48. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 113-115
49. Rhoads E. Polypharmacy of 2 atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 678-680
50. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 334-339
51. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Schwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 23-26
52. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 500-503
53. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 56-58
54. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 151
55. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 284-286
56. Stahl SM, Grandy MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004; 11: 313-327
57. Waddington JL, Youseff HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergic over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 325-329
58. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 243-247
59. 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 risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 700-706
60. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical and combination antipsychotic prescriptions: a 2 year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 673-679
61. Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. *Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp, Ankara*, 2003; 69-163
62. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kenndy K, Martin BC. Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1377-1388
63. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 984-989
64. Joukoma M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 122-127
65. Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: Patients characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 489-495
66. Tranulis C, Skalli L, Lanlode P, Nicole L, Stip E. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature. *Drug Saf* 2008; 31: 7-20