

Psikiyatrik Hastalıklarda Polifarmasi Ne Zaman Akılcıdır?

Canan Uluoğlu¹

¹Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Akılcı farmakoterapi öncelikle tek ilaçla tedaviyi öngörmekte ve hastaları en az ilaç ve en düşük maliyet ile etkili ve güvenli bir şekilde kanıt dayalı olarak tedavi edebilmeyi amaçlamaktadır. Seçilecek ilacın kanıt değeri araştırılırken: (1) Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaç listesi ve buradan yola çıkarak hazırlanan ulusal ilaç formüllerleri, (2) ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzlarında yer alan ilaçlar, (3) sistematik klinik araştırmalar ile ön plana çıkan ilaçlar (rastgele kontrollü klinik çalışmalar, meta analizler) ve (4) klinik deneyimlerinden yararlanmanız kaçınılmazdır. Hedef tek ilaçla tedavi olsa da psikiyatride polifarmasiye sıkça başvurulduğu ve daha da önemlisi son 20 yıllık dönem içerisinde polifarmasinin %30-40 oranlarında yükseldiği bilinmektedir. Polifarmasinin etkililiği ve güvenilirliğine dair yeterince klinik çalışma olmadığından, bu uygulamada kanıtlardan çok hekimlerin kişisel deneyimlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. "Akılcı polifarmasi", olası ilaç-ilaç etkileşmelerini ve ilaç maliyetini de ön görerek, hastanın derdine deva olabilecek en yararlı ilaç kombinasyonunun seçilmesi esasına dayanır. Polifarmasinin akılcı bir uygulama olabilmesi için, gerçek anlamda kanıt değeri taşıyan bilgilerin ışığında (1) ilaçlara ait faktörler, (2) hastaya ait faktörler ve (3) hastalığa özel faktörlerin dikkatle değerlendirilmesi yerinde olacaktır. Bu değerlendirmenin ardından, hekimlerin olabildiğince, etkililiği ve güvenliği henüz kanıtlanmamış kombinasyonlardan kaçınması; en iyi bildikleri ve en iyi tanıdıkları ilaçlara öncelik vermeleri ve mevcut bilgiyi de sürekli güncellemeleri yerinde olacaktır.

Anahtar Sözcükler: ilaç, kanıt, akılcı, polifarmasi.

(*Klinik Psikiyatri 2007;10:157-170*)

SUMMARY

When Is Polypharmacy Rational In Psychiatric Diseases?

Rational pharmacotherapy primarily considers monopharmacy and aims to treat patients in an effective and reliable way based on evidence, with a minimum number of drugs and at the lowest cost. While investigating the sign of evidence in drug choice, it is inevitable for doctors to use some sources such as (1) World Health Organization's essential list of drugs and national drug formulary, (2) national and international guidelines, (3) randomised controlled clinical trials, meta analyses and, (4) personal clinical experiences. Although rational pharmacotherapy aims monopharmacy, the use of polypharmacy in the treatment of psychiatric diseases is common and it was shown that polypharmacy increased up to 30-40% in the last 20 years. Since we do not have any sufficient evidence concerning the effectiveness and reliability of polypharmacy, it seems that doctors use their own clinical experiences more than evidence. "Rational polypharmacy" is based on the selection of the most useful drug combinations for patients considering drug-drug interactions and the cost of treatment. It will be conformable to evaluate special factors related with (1) the drugs (2) patients (3) the disease in order accept polypharmacy as a rational application. Taken together, it will be warranted for practitioner to avoid from prescribing the combinations of the drugs which were not shown to be efficient and reliable and, to prefer the drugs which they have the best knowledge about and, to update their information.

Key Words: drug, evidence, rational, polypharmacy.

KANITA DAYALI TIP

"İlaç tercihinde kanıt", kuşkusuz en başta, kanıta dayalı tıbbın içinde değerlendirilmesi gereken bir konudur. Kanıta dayalı tıp (KDT), "bir hastanın tedavisi hakkında karar verirken, mevcut en iyi kanıtın, dürüst, açık ve mantıklı bir şekilde kullanılması" olarak tanımlanabilir (Sackett ve ark. 1996). Aslında KDT sözü ilk kez 1990'da Gordon Guyatt tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Guyatt ve diğer araştırmacılar tarafından, konu daha etraflı olarak ele alınmış ve KDT konusunda 2 temel kitap yayınlanmıştır (Guyatt ve Rennie 2002, Strauss ve ark. 2005). Strauss ve ark. kitabında KDT'yi "araştırmalardan elde edilen en iyi kanıtın kendi klinik deneyimleriniz ve hastalarınızın kendi bulguları ve koşulları ile entegrasyonudur" diye tanımlar (Strauss ve ark. 2005). Burada amaç kuşkusuz, hekimin yalnızca kendi deneyimlerinden kaçınabilmesini sağlamaktır. Aslında benzer bir tanım daha önce Sackett ve ark. tarafından yapılmış ve "en iyi dış kanıt size bilgi verir ama sizin kişisel deneyiminizin yerini alamaz; o kanıtın hastanıza uygulanabilir olup olmadığına siz karar vermelisiniz" denmiştir (Sackett ve ark. 1996). En iyi dış kanıt elde edilirken de, klinik açıdan önemli/anlamalı çalışmaların ele alınması gerektiği vurgulanmış; tanısal testlerin doğruluğu, tedavinin etkinliği ve güvenliği ve tedaviye uyumun değerlendirildiği çalışmalar işaret edilmiştir. O halde en iyi dış kanıt nasıl elde edilecektir? En iyi dış kanıtın elde edilebilmesi için Barbui ve Cipriani 4 öneri sunmaktadır (Barbui ve Cipriani 2007):

1. Faz 3 çalışmaların kalitesinin artırılması: Yeni geliştirilen ilaçlar, faz 3 çalışması sırasında yalnızca plasebo ile değil aktif-kontrol ile de (alternatif tedaviler) karşılaştırılmalıdırlar. Aksi takdirde birbirlerine üstünlüklerini değerlendirmek mümkün olamaz.
2. Faz 4 rastgellenmiş (randomize) çalışmaların desteklenmesi: Bu çalışmalar ile ilaçların gerçek hayatta da işe yarayıp yaramadığı gözlenebilir.
3. Yenilikçi (innovative) araştırma hipotezlerinin geliştirilmesi: Günlük klinik pratik ile tedavi kılavuzlarında önerilenler arasında zaman zaman farklılıklar olmakta ve bu durum da, günlük pratiğin değerinin daha iyi tanımlanması gereğini doğurmaktadır. Bu nedenle, farmakoepidemiolo-

jik çalışmaların sonuçları iyi değerlendirilmeli ve yenilikçi araştırma hipotezleri önerilmelidir. Farmakoepidemiolojik çalışmalar, ilaçların nasıl kullanıldığını, nasıl reçetelendiğini, reçetelemenin altında yatan nedenleri, tedavi sonuçlarını ve tedavi sonuçlarını etkileyen değişkenleri araştırdığı için, gerçek dünyaya ait delilleri bize daha iyi sunuyor olabilir.

4. Sistematik derlemelerde, yayınlanmamış sonuçların (araştırmaların) da yer almasının sağlanması: Yapılan tüm çalışmalar ve tüm sonuçlar ulaşılabilir olmalıdır. Endüstri destekli çalışmalarda bağımsız istatistiksel analizler yapılmalıdır.

KANITA DAYALI PSİKİYATRİ

Kanıta dayalı psikiyatrideki temel kurallar KDT'den farklı olmamakla birlikte burada ciddi uygulama sorunları bulunmaktadır. Gupta bu sorunları 2 başlıkta ele almıştır (Gupta 2007): (1) Araştırmalar güncel psikiyatrik şartları ve hastalar için klinik olarak yeterince faydalı sonuçları yansıtmaz. Örneğin rastgellenmiş kontrollü çalışmalarda (RKÇ) hastaların tek bir hastalığı vardır (Örn/depresyon) ancak gerçekte birden fazla sorunu olabilir (Örn/depresyon, anksiyete, madde bağımlılığı). Bir başka örnek ise, RKÇ'lerin haftalarla kısıtlı olması buna karşın gerçek hayatta mental hastalıkların yıllarca "relaps" ve "remisyon"larla seyrediyor olmasıdır. (2) Her bir hastanın kendi deneyiminin öyküsel yapısı ve anlamlılığı, mental hastalıkların psikoterapötik tedavisinde çok önemli bir parametredir. Belki de, bu nedenle KDT kavramı ilaçla yapılan tedavilerde daha anlamlı iken psikoterapide (körleme yapılamaması gibi nedenlerle) yeterli olamamaktadır.

KDT, hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan yaklaşımları birlikte barındırır ve tedavinin "beklenen etki"yi oluşturup oluşturmadığı son noktayı belirler. Psikiyatrik hastalıklarda, ister ilaçla ister ilaç dışı tedavi uygulansın, tedavi etkinliğini ölçmede kullanılan testler, psikiyatrik hastalıkların özelliği gereği zorluklar içerir. Örneğin bir hipertansiyon olgusunda, kan basıncı yüksek bir hastada, kan basıncını hedeflenen düzeye çeken bir ilaç kolayca "etkili" olarak kabul edilebilecektir ve değerlendirme son derece standart bir ölçümle yapılabilecektir. Buna karşın psikiyatrik hastalık-

larda, ilaç yanıtını ölçmek için kullanılan testler hem kantitatif ölçümlere dayanmadığı için hem de her zaman hastanın tek bir parametresine bağlı olarak değerlendirilemediği için tedavinin etkinliğini ölçmede zorluk vardır. Kuşkusuz bu durum da, ilaç seçiminde kanıtı ararken karşımıza çıkan önemli bir sorundur.

İLAÇ TERCİHİNDE KANIT

İlaç tercihinde kanıtı oluşturacak bilgi birikiminin dört koldan besleneceğini söylemek yanlış olmayacaktır: (1) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) temel ilaç listesi ve buradan yola çıkarak hazırlanan ulusal ilaç formüllerini (İngiliz Ulusal Formülleri [British National Formulary, BNF] gibi), (2) ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzlarında yer alan ilaçlar, (3) sistematik klinik araştırmalar ile ön plana çıkan ilaçlar (RKÇ ve meta analizler gibi) ve (4) klinik deneyimleriniz. Bu başlıkları kendi içinde biraz daha irdelenecek olursak:

1- Türkiye'de halen "temel ilaç listesi" ve bir "ulusal formüller" bulunmamaktadır; buna karşın "Türkiye İlaç Kılavuzu 2007 Formülleri (TİK)" yararlanılabilecek değerli bir kaynaktır.

TİK, BNF'in Türkiye'ye uyarlanması ile hazırlanmıştır. BNF, Avrupa'nın en kapsamlı formüllerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ulusal ilaç formüllerini piyasadaki herhangi bir ilaç kılavuzundan çok önemli bazı farklar içerirler. Her şeyden önce, kanıtı dayalı somut bilgiyi, yansız ve güncel bir şekilde barındıran, bilimsel değeri yüksek bir danışma kitabı olarak kabul edilirler. Bu anlamda, ulusal ilaç formüllerinin piyasadaki tüm ilaçları kapsamaması gerekmez ve zaten özelliği gereği de kapsamaması normaldir. Formüller, "temel ilaçlar"ı kapsarlar.

2- Ulusal ya da uluslararası tedavi kılavuzları, belli endikasyonlar için uzmanlarca hazırlanmış son derece önemli kaynaklardır. Bu kaynaklara girmeyi başarmış ilaçlar, kuşkusuz o gün için eldeki mevcut en iyi kanıtı dayalı bilgiler eşliğinde seçilmiş ilaçlar olmalıdır. Ancak, ulusal tedavi kılavuzları çok yol gösterici olmanın yanı sıra bazı kısıtlılıklar da taşımaktadır. Özellikle kompleks, tedaviye dirençli, çift tanı ve komorbid hastalarda faydası kısıtlı olabilir (Salzman 2005, Woolf ve ark. 1999). Öte yandan, kılavuzlar tüm yaş grupları için

de uygun olmayabilir. Bir önemli nokta ise, her endikasyon için tedavi kılavuzları bulunmayabilir. Ulusal tedavi kılavuzlarının bulunmadığı durumlarda uluslararası kılavuzlara başvurma zorunluluğu vardır ancak bu durumda birkaç noktaya dikkat etmek gerekecektir: (a) İlaç Türkiye'de bulunmuyor olabilir, (b) irksal genetik farklılıklar nedeni ile ilaç etkinliği ve/veya güvenliğinde farklar olabilir. Yapılan çalışmalar, psikiyatride kullanılan birçok ilacın metabolizmasından sorumlu bir enzim olan sitokrom P450 (CYP) 2D6 enziminin genetik polimorfizm gösterdiğini ve bunun da irksal farklılıklar içerdiğini göstermiştir. CYP2D6 açısından yavaş metabolize edicilerin oranı Türkler'de %3-4 iken (Bozkurt ve ark. 1994) bu oran Japonlar'da %0.5'dir; buna karşın hızlı metabolize edicilerin oranı Türklerde %9 (Aynacıoğlu ve ark. 1999), Etiyopyalılar'da %2, Çinliler'de ise %1.3 olarak bulunmuştur.

3- RKÇ günümüzde kanıt değeri en yüksek çalışmalar olmakla birlikte bazı sıkıntıları da barındırmaktadır. Bunlar: (a) Birden fazla psikiyatrik durumu olan hastalarla ilgili az sayıda RKÇ olması (Gelenberg 2004), (b) aşırı işleme-dışlama kriterlerinden dolayı gerçek hayata uygunluğunda sorunlar olması (Preskorn 2006) ve dışlama kriterlerinde genellikle başka ilaçların kullanımına izin verilmediği için de ilaç-ilâç etkileşimleri hakkındaki bilginin RKÇ ile değil daha çok olgulardan elde edilebilmesi, (c) negatif sonuçların her zaman yayınlanmıyor olmasıdır (Melander 2003).

4- İlaç tercihinde hekimin klinik deneyimleri, en iyi dış kanıt ile entegre edilmesi gereken, çok önemli bir basamaktır. Klinik deneyimleriniz içinde yer alabilecek olan "hasta tercihi" de kuşkusuz göz ardı edilemez. Özellikle farklı ilaç formülasyonlarının, dozlam aralıklarının, ilaç yan etkilerinin ve hastalara özel ikincil durumların varlığında hasta tercihi ön plana çıkabilmektedir. Hasta tercihinin göz ardı edildiği bir ortamda hastanın tedaviye uyumundan da söz edilemeyeceğinden farmakoterapinin başarılı olması çok zordur.

Bunun yanı sıra, hastaya özel bazı durumlar, elinizdeki "mevcut en iyi kanıt olan ilacın" bu hasta için uygun olmayacağını gösterebilir. Bu gibi durumlarda, DSÖ'nün önerdiği "Akılcı İlaç Kullanımı (Rasyonel Farmakoterapi)" eğitim modelinde önerilen bir yöntemden yararlanmak mümkündür. Bu

model esas alındığında, K(kişisel)-ilaçlar olarak adlandırılan, düzenli olarak yazacağınız ve aşına olacağınız ilaçları bilimsel ve objektif olarak seçerken, "etkililik", "güvenlilik", "uygunluk" ve "maliyet" kriterlerine göre karşılaştırma zorunluluğu vardır. İlaçların yukarıdaki dört kritere göre karşılaştırılması ve belli bir endikasyon için "en iyi ilacın" nasıl seçileceği ile ilgili bu model, son 10 yıldır ülkemizde birçok tıp fakültesinde "akılcı ilaç kullanımı" staj eğitimleri ile öğrencilere verilmektedir.

İlaçlarla ilgili klinik çalışmaların "kanıt" değeri taşıyabilmesi için 3 temel prensip dikkate alınmalıdır (Reçete Yazma Rehberi 2003a): (1) Yalnızca rastgellenmiş, çift-kör klinik çalışmalar bir tedavinin etkinliği konusunda değerli bilgi verir, (2) çalışmanın materyal metodunda şu kriterlerin yer alması son derece önemlidir: (a) Hasta sayısı, yaş, cinsiyet, çalışmaya alınma-alınmama kriterleri, (b) ilaç uygulama şekli, dozu, tedaviye uyumun kontrolü, (c) veri toplama ve etkiyi değerlendirme yöntemleri, (d) istatistik testlerin ve yan tutmayı kontrol edecek önlemlerin tanımı, (3) sonuçların yalnızca istatistiksel değil klinik önemi de değerlendirilmelidir. Unutulmaması gereken bir başka nokta ise, günümüzde kanıt açısından "altın standart" olarak kabul edilen RKC'lerin doğası gereği, ilaç geliştirme faz çalışmalarında genellikle ilaç endüstrisi tarafından yapılıyor olması ve negatif sonuçların zaman zaman yayınlanmıyor olmasıdır.

İlaç tercihiinde kanıt aranırken ülkemiz açısından bir diğer önemli nokta ise jenerik ilaçların seçiminde biyoeşdeğerlik (BE) araştırmalarının sorgulanmasıdır. Çok sayıda jenerik ilacın piyasada bulunduğu ülkemizde ne kadar ilaç için BE çalışması yapıldığı sorusu önemlidir. Gerçekte, orijinal tıbbi ürün ile biyoeşdeğerliği, uygun biyoyararlanım (BY) çalışmaları ile kanıtlanmış tıbbi ürün, "jenerik tıbbi ürün" olarak kabul edilir ve tedavide diğerinin yerine kullanılabilir. Türkiye'de, jenerik bir ilaca ruhsat verilmesi için biyoeşdeğerliğin kanıtlanması zorunluluğu Sağlık Bakanlığınca şart koşulmaktadır. Ancak, piyasada halen bu koşulu yerine getirmeyen, daha önce ruhsatlandırılmış çok sayıda (2004 sonu itibarıyla 600 civarında) jenerik müstahzar bulunmaktadır (Kayaalp 2007). BE, terapötik eşdeğerliği göstermede tek başına yeterli olmasa da, terapötik eşdeğerliğin önemli bir kanıtı

olduğundan, hekimler ilaç tercihlerini yaparken, yalnızca farmasötik eşdeğerliği dikkate almamalı, mutlaka biyoeşdeğerliği sorgulamalıdır.

İLAÇ TERCİHLERİNİN GÜNCELLENMESİ

Harvard Tıp Okulu'nun dekanı Dr. Sydney Burwell "Öğrencilerime şunu söylediğim zaman büyük bir hayal kırıklığına uğradılar: Şu anda düşündüklerinizin yarısı 10 yıl sonra yanlış olacak ve daha da kötüsü, hocalarınız bunun hangi yarısı olduğunu bilmiyor" demiştir (Strauss ve ark. 2005). Öyle görülüyor ki büyük zahmetlerle elde ettiğimiz kanıtlar, belki de yeni ilaçlar ve yeni tedavi yöntemleri ile zaman içinde yerlerini yenilerine bırakmak zorunda kalacaklardır. O halde "bilginin güncellenmesi" bir başka önemli noktayı oluşturmaktadır. Bilgi kapsamının günden güne arttığı tıp alanında, "aşırı bilginin filtrasyonu" giderek önem kazanmakta, literatürün sistematik olarak gözden geçirilmesinde "tıbbi kanıt seviyeleri (SIGN kriterleri)" (Tablo 1) ve "etkin okuma yöntemleri" daha fazla konuşulur olmaktadır. PubMed bilgi bankasında 1992 yılında sadece 2 adet kanıt dayalı tıp sitasyonu varken bu sayı 2006'da 3439'a ulaşmıştır.

Bunun yanı sıra ilaç bilgilerinin ve tercihlerinin güncellenmesinde sırasıyla aşağıda yer alan bilgi kaynaklarından yararlanılmalıdır (Reçete Yazma Rehberi 2003b):

1. Referans kitaplar (temel ve/veya klinik farmakoloji)
2. İlaç rehberleri (PDR)
3. Ulusal temel ilaç listeleri ve tedavi kılavuzları
4. İlaç formüllerleri
5. İlaç bültenleri (Medical Letter-ABD, Drug and Therapeutics Bulletin-İngiltere vb)
6. Tıbbi dergiler (genel tıp konularını içerenler; The Lancet, The New England Journal of Medicine vb)
7. Sözlü bildirimler (mezuniyet sonrası eğitim kursları)
8. İlaç bilgi merkezleri (zehir bilgi merkezlerine bağlı)
9. Bilgisayar ortamında bilgi
10. İlaç endüstrisinin bilgi kaynakları

Tablo 1. Tıbbi kanıt seviyeleri, İskoçya meslektaşlararası kurallar ağı (SIGN)

Seviye	Kanıt tipi	Derece
Ia	Meta analiz (Rastgellenmiş kontrollü denemeler)	A
Ib	En az 1 kez rastgellenmiş kontrollü deneme	
IIa	Rastgellenmiş olmayan, en az 1 iyi tasarlanmış kontrollü çalışma	
IIb	Yarı deneysel çalışmaya ait en az 1 diğer tip	B
III	Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları gibi deneysel olmayan iyi tasarlanmış çalışmalar	
IV	Uzman komite raporları/görüşü ve/veya klinik tecrübe	C

Tablo 2. İki yüz aile hekiminin, reçetelerine yazdıkları "eski" ve "yeni" ilaçları tercih ederken hangi bilgi kaynaklarını önemsedikleri (teorik) ve son yazdıkları yeni bir ilaç hakkındaki bilgiyi nereden aldıkları (pratik) sorularına verdikleri cevap yüzdeleri (McGettigan ve ark. 2001).

Bilgi Kaynakları	Teorik (%)		Pratik (%)
	Eski ilaçlar	Yeni ilaçlar	
İlaç bültenleri	81	0	83
Tıp dergilerinde yayınlanan makaleler	63	9	77
Aylık medikal uzmanlık indeksleri	59	0	60
İlaç kılavuzları (BNF)	58	0	56
Küçük toplantılar (sponsorsuz)	57	0	63
Meslekdaşlar	50	7	54
Konsültan önerileri	36	36	69
Satış temsilcileri	26	42	62
Sponsorlu toplantılar	21	1	44
Posta, e-mail	15	1	35
Dergi reklamları	12	4	24

BNF: British National Formulary

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, 200 aile hekimi ve 230 uzmana, reçeteye yazdıkları eski ve yeni ilaçları tercih ederken hangi bilgi kaynaklarını önemsedikleri ve son yazdıkları yeni bir ilaç hakkındaki bilgiyi nereden aldıkları sorulmuştur (McGettigan ve ark. 2001).

Aile hekimlerinin yanıtlarına bakıldığında (Tablo 2), eski ve yeni ilaçlar hakkında bilgi kaynakları bakımından %80'ler civarında ilaç bültenleri ve tıp dergilerinde yayınlanan makaleleri kullandıklarını belirtmiş olmalarına rağmen, bu bilgiyi pratikte reçeteye yansıtma oranları %0 ve %9 olarak belirtilmiştir. Buna karşın, konsültan önerileri ve satış temsilcilerinden alınan bilgilerin teorik anlamda değeri, ilaç bültenlerinden ve tıp dergilerinde yayınlanan makalelerden daha düşük olsa da reçeteye yansıtma oranları en yüksek olarak bulunmuştur. Yeni ilaçları reçete ederken hekimler, en yük-

sek oranda satış temsilcilerinden (%42) alınan bilgiyi, ikinci sırada da konsültan önerilerini (%36) kullanıyor görünmektedirler. Hastanelerde çalışan uzman hekimlerin yanıtlarına bakıldığında ise (Tablo 3), ilaç kılavuzlarından ve kıdemli meslektaşlardan alınan bilgilerin teorik anlamda değerli olduğu görülmekte ancak yeni ilaçlar reçete edilirken kaynak olarak ilk sırayı kıdemli meslektaşlar (%27), daha sonra da ilaç temsilcileri (%18), hastanedeki klinik toplantılar (%15), tıp dergilerinde yayınlanan makaleler (%13) ve derslerin (%10) aldığı izlenmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları çarpıcı bir şekilde, "ilaç tercihinde kanıt"ı ararken, hekimlerin (özellikle aile hekimlerinin-Türkiye'de pratisyen hekimler olarak düşünülebilir) teorik anlamda kanıt değeri en yüksek kaynaklara yöneldiklerini ancak bu bilgiyi pratik uygulamalarına yansıtamadıklarını

Tablo 3. İki yüz otuz uzman hekiminin, reçetelerine yazdıkları "eski" ve "yeni" ilaçları tercih ederken hangi bilgi kaynaklarını önemstedikleri (teorik) ve son yazdıkları yeni bir ilaç hakkındaki bilgiyi nereden aldıkları (pratik) sorularına verdikleri cevap yüzdeleri (McGettigan ve ark., 2001).

Bilgi Kaynakları	Teorik (%)		Pratik (%)
	Eski ilaçlar	Yeni ilaçlar	
İlaç kılavuzları (BNF)	77	2	2
Kıdemli meslektaşlar	68	27	27
Tıp dergilerinde yayınlanan makaleler	59	13	13
Diğer uzman gruplar	59	6	6
Aylık medikal uzmanlık indeksleri	38	0	0
Klinik hastane toplantıları	31	15	15
Genç meslektaşlar	31	2	2
İlaç bültenleri	19	1	1
Satış temsilcileri	18	18	18
Sponsorlu toplantılar	13	1	1
Dergi reklamları	13	3	3
Posta, e-mail	8	0	0
Tıp fakültesi dersleri	-	10	10
Diğer*	-	3	3

*Hastane eczanesi, laboratuvar raporları, yer aldıkları klinik çalışmalar
BNF: British National Formulary

göstermektedir. Yeni bir ilaç bilgisinin reçeteye yansımada ilaç satış temsilcileri ile yüz yüze görüşmelerin ya da kıdemli meslektaşların fikirlerinin ön plana çıktığı, bunun da temelde kişisel iletişim kanallarının kullanımının daha etkili olduğu anlamına geldiği açıktır.

POLİFARMASİ-POLİFARMAKOTERAPİ

Kanıtı dayalı olan "akılcı psikofarmakoloji"de amaç, özel bir hastalık için "en iyi ilk seçenek" ilacın ne olacağı, "ne kadar süre kullanılacağı" ve ilk seçenek ilaçtan yarar sağlanamadığında "ikinci en iyi ilaç seçeneğinin" ne olacağına karar vermektir (Stein ve ark. 2005). Akılcı farmakoterapi öncelikle tek ilaçla tedaviyi (monofarmasi-monofarmakoterapi) öngörmekte ise de, kuşkusuz bazı özel durumlarda birden fazla ilaçla tedavi (polifarmasi-polifarmakoterapi) gereksinimi olmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki polifarmasi, (a) advers etkilerde artış ve daha da önemlisi ortaya çıkan istenmeyen olayların hastalıktan mı, kullanılan ilaçlardan mı, ilaçlardan ise hangisinden olduğunun ayırt edilmesinde güçlük, (b) ilaç-ilaç etkileşmeleri, (c) maliyette artış, (d) hastanın tedaviye uyumunda zorluk ile (d) morbidite ve mortalitede artış (Waddington ve ark. 1998) gibi birçok önemli sakıncayı da içinde barındırır. Yapılan çalışmalar

göstermiştir ki iki ilaç kullanımında ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşmeleri %10 civarında iken, kullanılan ilaç sayısı arttıkça etkileşme yüzdesi de artmakta ve 10 ilaçta %100'e kadar ulaşmaktadır. İlaç-ilaç etkileşmeleri kimi zaman istenen etkileşmeler olabilir ancak çoğu zaman istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Burada gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta ise, ilaç-ilaç etkileşmelerinin bir çoğunun iyi bir doz ayarlaması ve hastanın yakından takibi ile sorunsuz olarak atlatılabileceği, buna karşın klinik açıdan önemli olabilecek etkileşmelerden (diüretikler-lityum; monoaminoksidaz [MAO] inhibitörleri-antidepresanlar; selektif serotonin reuptake inhibitörleri [SSRI]-bazı antiaritmikler; vb. gibi) kaçınılması gerektiğidir (Yüksel 2007). 39 prospektif çalışmanın sonuçlarına dayanan bir meta analizde ilaçlara bağlı ciddi advers olay görülme sıklığının %6.7, öldürücü advers olayların %0.32 olduğu ve ölüm nedenleri arasında da ilaç advers olaylarının 4-6. sırayı aldığı bildirilmiştir (Lazarou ve ark. 1998). İlaç-ilaç etkileşmelerinin yol açtığı ciddi advers olaylar bu durumda daha da önem taşımaktadır.

Psikiyatride polifarmasinin önemini ve uygunluğunu araştıran National Associated Mental Health Program Directors (NASMDHPD) tarafından polifarmasi tipleri aşağıda olduğu gibi

sınıflandırılmıştır (De las Cuevas ve Sanz 2004):

1. Aynı sınıf polifarmasi (Same-Class): Aynı ilaç grubundan birden fazla ilacın birlikte kullanımı (iki antipsikotik ilaç gibi).
2. Farklı sınıf polifarmasi (Multi-Class): Aynı semptom grubu için, farklı sınıfa ait birden fazla ilacın birlikte kullanımı (antipsikotik bir ilaçla birlikte antidepresan bir ilaç gibi).
3. Tamamlayıcı polifarmasi (Adjunctive): Bir ilacın, başka bir gruptan diğer bir ilacın yan etkileri veya aynı hastalığın ikincil semptomları için kullanılması (antipsikotik bir ilaçla, yan etkileri önlemek için kullanılan ikinci bir ilaç gibi).
4. Güçlendirici polifarmasi (Augmentation): Bir ilacın, aynı semptom grubu için, farklı gruptan bir ilaçla beraber, etkin dozunun altında kullanılması (antidepresan tedaviye buspiron eklemek gibi).
5. Toplam polifarmasi (Total): Bir hastada kullanılan tüm ilaçların toplam miktarı veya toplam ilaç yükü.

Psikiyatrik hastalıklar özelinde değerlendirildiğinde, polifarmasiye sıkça başvurulduğu görülmektedir. 16 psikiyatri kliniğinde 2405 Japon şizofreni hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların %50'sinin 3 ya da daha fazla, %18'inin ise 4 ve daha fazla antipsikotik ilaçla tedavi edildiği gösterilmiştir (Takei ve Inagaki 2002). Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada, hastaların %31'i monoterapi alırken, %69'u 2 adet antipsikotik ile tedavi edilmekte ve bunların da 2/3'si, aynı gruptan 2 antipsikotik ile tedavi görmektedir (Ito ve ark. 2005). Avustralya'da 3 farklı psikiyatri kliniğinde yapılan bir başka çalışmada ise reçete başına hastalara yazılan psikotrop ilaç sayısının ortalama 2.2-3.3 arasında değiştiği belirtilmiştir. Öte yandan, hastaların %8 ila %22'sinin monoterapi aldığı, buna karşın 2 veya 3 ilaçla tedavi edilenlerin oranının ise %18 ile %33 arasında değiştiği gösterilmiştir. Şizofrenik hastaların yarıdan fazlası birden fazla nöroleptik kullanırken, depresyonda iki ilaç kullanımı da %17 ile %24 arasında değişmektedir (Rittmannsberger ve ark. 1999). De las Cuevas ve Sanz'ın 2647 hasta örneği üzerinden yaptığı bir başka çalışmada polifarmasi alan hastaların oranının %41.9 olduğu, bunların da %27.8'inin 2 ilaç, %9.1'inin 3, %3.2'sinin 4 ve %1.8'inin 5 ya da

daha fazla ilaç kullandığı gösterilmiştir (De las Cuevas ve Sanz 2004). Bu çalışmada özellikle anti-psişikotik ve antikonyülzanların, kombinasyonda daha fazla kullanıldığı da belirtilmiştir.

Daha da önemli bir nokta, birden fazla ilaç kullanımının yıllar içerisinde giderek artmış olmasıdır. Dirençli duygudurum bozukluğu olan hastalar için ABD'de yapılan bir çalışmada, 2 ya da daha fazla ilaçla hastanelerden taburcu edilen hasta oranlarına bakıldığında, 1970'lerde %3.3 olan bu oranın 1990'larda %43.8'e yükseldiği gözlenmiştir (Frye ve ark. 2000). İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada ise, 2 ya da daha fazla psikotropik ilaç reçete edilenlerin oranı 1981-1982'de %55 iken, 2001-2002 yılları arasında bu oranın %85'e yükseldiği izlenmiştir (Barbui ve ark. 2005). Her iki çalışmadan yola çıkarak son 20 yıllık bir dönem içerisinde polifarmasinin %30-40 oranlarında yükseldiğini söylemek mümkündür.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, özellikle şizofreni gibi tanılarda %50'lere yaklaşan oranlarda hekimler polifarmasiyi tercih etmektedirler ancak, polifarmasinin etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterince klinik çalışma olmadığından, bu uygulamada kanıtlardan çok hekimlerin kişisel deneyimi ön plana çıkmaktadır (Stahl 2002).

Diğer yandan, bu derlemede polifarmasi esasen erişkin yaş grubu için değerlendirilmiş olmakla birlikte çocuklarda ya da adolesan çağda da polifarmasi örnekleri azımsanamayacak ölçüdedir. Bir çalışmada bu oran %52 civarında iken (Russell ve ark. 2006) bir başka çalışmada da %60.3 olarak bulunmuştur (Conner ve ark. 1997). Ancak halen bu yaş grubu için polifarmasinin etkinliği ve güvenliğine dair yeterli klinik çalışma olduğunu söylemek mümkün değildir.

AKILCI POLİFARMASİ / POLİFARMAKOTERAPİ

"Akılcı polifarmasi", olası ilaç-ilac etkileşmelerini ve ilaç maliyetini de ön görerek, hastanın derdine deva olabilecek en yararlı ilaç kombinasyonunun seçilmesi esasına dayanır. Psikiyatrik hastalıklarda polifarmasi uygulamaları (De las Cuevas ve Sanz 2004, Takei ve Inagaki 2002, Ito ve ark. 2005), "akılcı polifarmasi"nin nasıl olması gerektiği konusu (Preskorn ve Lacey 2007, Preskorn 2006, Kingsbury

ve Lotito 2007) ve akılcı olamayan polifarmasinin nedenleri literatürde tartışılmıştır (Kingsbury ve ark. 2001). Preskorn makalesinde polifarmasinin gerekli olabileceği 5 durum tanımlamıştır (Preskorn 2006):

1. Kombine hastalığı tedavi etme
2. Fazık hastalığı tedavi etme
3. Yan etkiyi tedavi etme
4. İstenen etkiyi artırma
5. Etkinin başlangıcını hızlandırma

Yukarıdaki beş durumda ilaçların "akılcı" olarak kombine edilebilmesi için başka bazı gereklilikler de vardır ve Preskorn ve Lacey bunları 12 kriterde toplamıştır (Preskorn ve Lacey 2007). Derlemenin aşağıda yer alan bölümünde, polifarmasinin akılcı olabilmesi için hekim tarafından dikkatle değerlendirilmesi gerekli olan faktörler, Preskorn ve Lacey'in 12 kriterini de içerecek şekilde, farklı bir sınıflandırma ile ele alınmıştır.

"Akılcı polifarmasi" için dikkatle değerlendirilmesi gerekli faktörler:

1. İlaçlara ait faktörler,
2. Hastaya ait faktörler,
3. Hastalığa özel faktörler başlıkları altında toplanabilir.

1. İlaçlara ait faktörler:

a. Farmakokinetik etkileşmeler: Kısaca ADME (emilim-A, dağılım-D, metabolizma-M, ekskresyon-E) reaksiyonları olarak tanımlanan bu reaksiyonlar sonucunda ikinci ilacın plazma konsantrasyonu değişebilmekte ve bu değişim terapötik penceresi dar olan ilaçlar için önem taşıyabilmektedir.

Emilim: Emilimde gecikme şeklinde olabilecek etkileşmeler, plazmada yüksek doruk konsantrasyonu gerektiren ilaçlar için (analjezikler gibi) klinik açıdan önemlidir. Emilim miktarında değişikliğe yol açabilecek etkileşmelere bir örnek olarak, fenotiyazinlerin kolestimamin ile yaptığı şelasyon verilebilir. Bunun yanı sıra, lityumun gastrik boşalmayı geciktirdiği bilinir ve klorpromazin ile kombine edildiğinde, bağırsakta metabolize olan klorpromazinin kana geçmeden metabolizmasının arttığı ve serum düzeyinin düştüğü bildirilmiştir.

Dağılım: Psikiyatride kullanılan ilaçların çoğu plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Plazmadaki serbest ilaç miktarı, ilaç etkinliği ve yan etkisinde önemli bir parametre olduğundan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların birlikte kullanımında, ilaçlar yarışmaya girecekler ve bir ilaç diğerini bağlandığı yerden kovarak plazma serbest konsantrasyonunu artırabilecektir. Ancak plazma serbest ilaç konsantrasyonundaki artış, eliminasyon hızında da artışa neden olacağından oluşan etki geçicidir. Bir örneği trisiklik antidepresanlar ile kombine edilen karbamazepin ve trisiklik antidepresanların serbest ilaç konsantrasyonunu artırmasıdır ancak bu etkileşme tipinin psikiyatride klinik öneminin çok fazla olmadığı düşünülmektedir. Plazma proteinlerine bağlanma dışında, substratlarının hücre dışına taşınmasını (efluks) sağlayan bir protein olan p-glikoproteinlerin de dağılımda önemli rolü vardır. P-glikoproteinler, bağırsak, karaciğer, böbrek apikal membranında, kan-beyin engeline ve daha pek çok dokuda bulunmakta ve substratı olduğu pek çok ilacın hücre dışına atılmasını sağlayarak hedef hücredeki konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Birçok psikoaktif ilaç p-glikoproteinlerin substratıdır (antidepresanlardan, nortriptilin, venlafaksin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, klomipramin ve amitriptilin gibi). P-glikoproteinler polimorfizm gösterebildiği gibi, inhibitörü ve indüktörü olan ilaçlar da vardır. P-glikoproteinin aşırı ekspresyonu ilaç direnci ile, polimorfizmi de ilaç yan etkilerinin artışı ile ilişkilendirilmektedir. Örneğin MDR1 genindeki C3435T polimorfizminin, nortriptilin ile indüklenen hipotansiyon sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Roberts 2002).

Metabolizma: Özellikle karaciğerdeki CYP enzimlerinin indüksiyonu ya da inhibisyonu şeklinde gerçekleşen bu etkileşmeler ya ikinci ilacın etkisinde azalma ya da toksik etkilerin ortaya çıkması şeklinde istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Tablo 4, CYP2D6 ile metabolize olan (CYP2D6 Substratları) ilaçlar üzerinde inhibitör etkili ilaçları vermekte; Tablo 5 ise CYP3A4 ile metabolize olan (CYP3A4 Substratları) ilaçlar ve bu enzimin inhibitörü ve indüktörü olarak bilinen ilaçları vermektedir (Davies ve ark. 2006).

Örneğin psikotrop ilaçların bir çoğu kalpte QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır. CYP2D6

Tablo 4. CYP2D6 enziminin inhibitörleri ve substratları (Davies ve ark., 2006)

CYP2D6 İnhibitörleri		
<i>Antidepresanlar</i>		
Paroksetin		
Fluoksetin		
CYP2D6 Substratları		
<i>Antidepresanlar</i>	<i>Antipsikotikler</i>	<i>Diğer</i>
Paroksetin	Klorpromazin	Deksfenfluramin
Fluoksetin	Haloperidol	Opioitler
Sitalopram	Tiyoridazin	Extasy
Sertralin	Zuklopentiksol	Bupropion
Venlafaksin	Perfenazin	Beta blokerler
Amitriptilin	Risperidon	Antiaritmikler
Klomipramin		
Desipramin		
İmipramin		
Nortriptilin		

Tablo 5. CYP3A4 enziminin inhibitörleri, indüktörleri ve substratları (Davies ve ark., 2006).

CYP3A4 İnhibitörleri		
<i>Antidepresanlar</i>		<i>Diğer</i>
Nefazodon		Simetidin
Fluoksetin		Eritromisin
		Ketokonazol
CYP3A4 Substratları		
<i>Antidepresanlar</i>	<i>Anksiyolitik, Hipnotik ve Antipsikotikler</i>	<i>Diğer</i>
Fluoksetin	Alprazolam	Buprenorfin
Sertralin	Buspiron	Karbamazepin
Amitriptilin	Diazepam	Kortizol
Nortriptilin	Midazolam	Deksametazon
İmipramin	Triazolam	Metadon
Trazodon	Zoplikon	Testosteron
	Haloperidol	Kalsiyum kanal blokerleri
	Ketiyapin	Diltiazem
	Sertindol	Nifedipin
		Amlodipin
		Amiodaron
		Omeprazol
		Oral kontraseptifler
		Simvastatin
CYP3A4 İndüktörleri		
<i>Antidepresanlar</i>		<i>Diğer</i>
St.John's Wort		Karbamazepin
		Fenobarbiton
		Fenitoin

ve CYP3A4'ün substratı olan bu psikotrop ilaçlar, ilgili enzimlerin inhibisyonuna yol açan ilaçlarla kombine edildikleri zaman tehlikeli olabilecek aritmilere (torsades de pointes) yol açabilir. Bu tür etkileşmelerin sıklığına dair, İngiltere'de bir psikiyatri servisinde, 236 erişkin ve 87 yaşlı hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada (Davies ve ark. 2004), erişkinlere yazılan reçetelerin %73'ü, yaşlılara yazılan reçetelerin de %68'inde CYP2D6'nın substratı olan ilaçlarla etkileşen bir ya da daha fazla ilaç olduğu gösterilmiştir. Bunların, erişkinlerde %27'si, yaşlılarda ise %22'si klinik açıdan önemli CYP2D6 kombinasyonlardır. CYP3A4 açısından değerlendirildiğinde ise, erişkin reçetelerinin %57'sinde, yaşlı reçetelerinin ise %87'sinde bir ya da daha fazla CYP3A4'ün substratı olan ilaçlarla etkileşen ilaç vardır ve her iki yaş grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

CYP3A4 üzerinde inhibitör veya indüktör ilaçların kullanımı ile olan, klinik açıdan önemli olabilecek etkileşmelerin yüzdesi analiz edildiğinde yaşlılar ve erişkinler arasında 2 katına varan bir fark ($p < 0.05$) gözlenmiştir (yaşlılarda %43, erişkinlerde %22). Bu çalışma, özellikle yaşlıların neredeyse yarısında psikotrop ilaçlarla klinik açıdan önemli CYP3A4 etkileşmeleri olduğunu göstermektedir. İlaç-ilaç etkileşmeleri açısından metabolizma düzeyinde sorun yaratabilecek polifarmasi uygulamalarının bir şekli de, reçetelere zaman zaman yazılan "gerektiğinde" sözcüğünde gizlidir. Diğer ilaç(lar)la birlikte "gerektiğinde" kullanılması önerilen bu ilaçlar potansiyel açıdan tehlikeli olabilecek ilaç-ilaç etkileşmelerine girebilirler. Bu konuda İngiltere'de 323 hasta reçetesinin incelenmesi ile yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre hastaların %48'ine "gerektiğinde" kullanmak üzere bazı ilaçlar reçete edilmiştir ve bunlar genellikle benzodiyazepin, hipnotik, antipsikotik, analjezik ve antikolinerjikler olmuştur (Davies ve ark. 2006). Bu reçetelerin %51'inde ise potansiyel açıdan tehlikeli olabilecek CYP2D6 ve CYP3A4 etkileşmeleri tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da elde edilmiştir (Geffen ve ark. 2002). Bu tür polifarmasinin getirdiği bir diğer sorun da, "gerektiğinde" kullanılacak olan ilacın maksimum dozunun tüm reçetelerde belirtilmemiş olmasıdır.

Metabolizma düzeyindeki ilaç-ilaç etkileşmelerinde, ilaçların inhibisyon ya da indüksiyon

potensleri, etkilenen enzimin substratı metabolize etme gücü ve aktif/toksik metabolitlerin varlığı gibi durumlardan etkileneceğini de unutmamak gerekir (Drug Interactions 2007).

Atılım: Böbreklerden atılım konusunda en çok etkilenen psikotrop ilaç lityum olarak kabul edilebilir. Lityum sadece proksimal tübülden reabsorbe olur ve sodyum gibi muamele görür. Örneğin uzun süre diüretik kullanımı sonucu hipovolemi oluştuğunda, sodyumun reabsorpsiyonu nefronun ileri segmentlerinde artarken, lityumun da artar ancak, lityum distalden tekrar sekrete olamadığından intoksikasyon meydana gelir ve lityum dozunun %50 azaltılması önerilir. Bunun dışında lityum ile alprazolam veya klonazepam kombinasyonu durumunda, lityumun atılımının azaldığı ve serum lityum düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Yüksel 2007).

İdrar pH'sında değişiklik oluşturabilecek bir ilaç, diğer ilacın atılımını etkileyebilir. Örneğin, idrarı alkali yapan ilaçlar fenobarbitalin atılımını artırırken, asidik yapan ilaçlar ise amfetaminlerin atılımını artırır.

Unutulmaması gereken bir nokta ise, nadir olmakla birlikte bazı farmakokinetik etkileşmelerin, istenen etkileşmeler de olabileceğidir. Bunun en güzel örneklerinden biri, Parkinson tedavisinde kullanılan levodopa+karbidopa kombinasyonudur. Bilindiği gibi karbidopa, periferde DOPA dekarboksilazı inhibe ederek, levodopanin dopamine dönüşümünü engeller ve böylece levodopanin santral sinir sistemine daha fazla geçmesine neden olur. Böylece kullanılacak levodopa dozu da azaltılmış olur

b. Farmakodinamik etkileşmeler: Sinerjizma veya antagonizma yönünde olabilecek bu tip etkileşmelerde polifarmasinin akılcı olabilmesi için, beklentinin tam olarak tanımlanmış olması gereklidir; çünkü her iki tür etkileşme de isteniyor ya da istenmiyor olabilir. Sinerjizma elde etmek için eğer tek bir ilacın dozunu artırarak güvenle (yan etkilerde belirgin bir artış oluşturmaksızın) ilaç etkinliğini artırmak mümkün olabiliyorsa, kombinasyon akılcı bir seçim olmayacaktır. Özellikle aynı etki mekanizması üzerinden etkili birden fazla ilacın kombine kullanılması akılcı bir polifarmasi örneği teşkil etmez. Örneğin kuvvetli DA2 reseptör anta-

gonizması yapan risperidona haloperidol eklenmesi yan etkilerde belirgin artışa neden olabilir. Buna karşın, SSRI+pindolol (5-HT_{1A} blokleri) veya SSRI+buspiron (5-HT_{1A} parsiyel agonisti) kombinasyonları, her ne kadar plasebo kontrollü çalışmalarından elde edilen kanıtlar olmasa da, serotonerjik etkinliği artırmak için uygulanan akılcı kombinasyonlar olabilir. Aynı farmakolojik etki grubundan iki ilacın birlikte kullanımına bir örnek olarak, jeneralize anksiyete ve uykusuzluğun birlikte bulunduğu durumda, iki farklı benzodiyazepin türevinin kullanımı verilebilir. Aynı reseptör üzerinden antagonizma yönünde olan etkileşimler ise, beklenen etkiyi bloke edeceği için neredeyse hemen her zaman istenmeyen etkileşimlerdir ama bir istisnası, gastrointestinal rahatsızlıklar nedeni ile SSRI'larla birlikte sisaprit (5-HT₃ blokleri) kullanımını olabilir.

c. İlaçların etki mekanizmaları: Kombine kullanılan ilaçlardan biri ya da her birinin, "birden fazla etki mekanizması" aracılığı ile etki gösteriyor olması, istenmeyen ve ön görülemeyen yanıtlara yol açabileceğinden polifarmaside önerilmez. Bir başka deyişle, ilaçtan beklenen şey, belli-spesifik bir "hedefi vurması"dır. Bu nedenle MAO inhibitörleri ve klorpromazin gibi çok sayıda nörotransmitter aracılığı ile etki eden ilaçların, bir başka ilaçla kombinasyonu sorun yaratabilecektir. Örneğin, klorpromazin ile haloperidol kombinasyonu, alfa adrenerjik reseptör blokajı yolu ile refleks taşikardi ve hipotansiyona yol açabilir.

d. İlaçların kinetiği: Kombinasyon tedavilerinde doğrusal olmayan kinetik özelliği gösteren ilaçlardan sakınmak uygun olacaktır. Bilindiği gibi doğrusal olmayan kinetiğe sahip ilaçlarda ilacın dozu ile farmakokinetik olayın hızı ve boyutu arasında lineer bir ilişki yoktur ve bu durum, ilacın eliminasyon yarılanma ömrünün (dolayısıyla vücutta kalma süresinin) alınan dozla kıyaslanamayacak kadar uzun olmasına yol açar. Buna örnek olarak, fenitoin, dikumarol, metotreksat, probenesid, salisilatlar (yüksek dozda), fenil butazon, karbamazepin, lidokain, teofilin ve prednizolon verilebilir.

e. İlaçların metabolizması: Kombinasyona giren ilaçların metabolizmasının basit olması istenir. Biyotransformasyon sonucu aktif metabolitlerine dönüşen ilaçlar, istenmeyen uzamış etkilere neden

olabileceğinden birlikte kullanılmaları sakınca yaratabilir. Klordiazepoksid ve diazepamın aktif metabolitlerinin letarjiye yol açabileceği, trazadonun metaboliti olan metil-klorpiperazin'in anksiyojenik etki yapabileceği bilinmektedir.

f. İlaçların yarılanma ömrü: Yarılanma ömrü uzun olmayan ilaçlar ile kombinasyon yapılması hem beklenen etkiye akılcı bir sürede ulaşmayı sağlayacak hem de bir ilaçtan diğerine geçişte ilaçtan temizlenme süresini kısaltacaktır. Fluoksetinin yarılanma ömrünün, aktif metaboliti olan norfluoksetin nedeniyle 7 güne kadar ve ilacın vücuttan atılmasının da 1-2 aya kadar uzayabileceği örnek olarak verilebilir. Ayrıca fluoksetinin CYP2D6'yı, metaboliti norfluoksetinin ise CYP3A4'ü inhibe ettiği bilinmektedir.

g. İlaçların yan etkisi: İstenmeyen aditif yan etkilerin oluşmaması açısından, kombinasyon tedavilerinde ortak yan etkilere sahip ilaçlar önerilmemektedir. Örneğin QT intervalinde belirgin uzamaya neden olan ilaçların birlikte kullanılması uygun olmayacaktır. Tiyoridazin ve droperidol bu konuda en riskli ilaçlardandır. Yine tiyoridazin +trisiklik antidepressanlar ile kardiyotoksikite riskinde artış, klozapin+benzodiyazepin ile veya benzodiyazepin+trazadone (5-HT_{2A} reseptör blokajı) ile sedasyonda artış, klozapin+mirtazapin ile agranülositoz riskinde artış aditif yan etkilerde örnek olarak verilebilir.

2. Hastaya ait faktörler:

a. Bir hastada iki ya da daha fazla, farklı patofizyolojik olayın bir arada bulunması (iki ya da daha fazla tanı) nedeni ile polifarmasi uygulaması: Depresyon+panik bozukluk veya şizofreni ile eşanlı depresyon gibi örnekler çoğaltılabilir.

b. Monoterapi sırasında hastada ortaya çıkan bir yan etkinin önlenmesi amacı ile kombinasyon tedavisi yapılması: Farmakolojide klasik bir kavram olarak, ilaç yan etkileri farmakodinamik etkinin bir uzantısı olarak kabul edilir ve özel toksik etkiler dışında, doz bağımlı olması beklenir. Bu nedenle yan etkilerin giderilmesinde ilk seçenek doz azaltılması gibi görünse de, bu girişim beklenen tedavi edici etkinin kaybolması ile sonuçlanıyorsa ve mevcut ilaçtan vazgeçilemeyecek ise, yan etkilerin ikinci bir ilaçla önlenmesi kaçınılmaz olabilir. En klasik örneğini antipsikotiklerin yol açtığı yan etkilerde

antiparkinson ilaçların (haloperidol+biperiden veya haloperidol+benztropin gibi) kullanımı oluşur. Ancak, daha tartışmalı olsa da bupropion ile oluşan uyku probleminde trazodon kullanımı gibi örneklere de rastlamak mümkündür.

c. Esas ilacın etkisi beklenirken, akut düzelmeyi sağlamak amacı ile diğer bir ilacın kombine edilmesi: Lityumun antimanik etkisi beklenirken lorazepam ile akut atakları tedavi etmek ya da kısa süreli bir antipsikotik ilaç eklemek örnek olarak verilebilir.

d. Hastaların yaşı: Karmaşık ve çok sayıda dozlamadan oluşan kombinasyonlar özellikle yaşlı hastalarda uyum sorunu yaratabileceğinden akılcı olmayacaktır. Diğer yandan çocuklarda da olabildiğince polifarmasiden kaçınılması gerekmektedir. Halen piyasada mevcut olup çocuklara da reçete edilen birçok ilacın, çocuk yaş grupları için onaylı endikasyonu ve önerilen dozları yokken, polifarmasi için yeterli kanıtın olabileceğini söylemek de mümkün değildir.

e. Hastanın farmakogenetik özellikleri (CYP enzimlerinin çalışma hızı ve/veya miktarı ya da reseptör polimorfizmleri gibi): Farmakogenetik özellikler ilaç yanıtını değiştirebileceğinden, benzer metabolik yolları ya da etki mekanizmalarını kullanan ilaçlar açısından kombine ilaç kullanımı, dikkat edilmesi gereken bir başka noktadır. Asya ırkının antipsikotik ilaçların yan etkilerine daha duyarlı olduğu ve bu nedenle Avrupalılara göre daha düşük dozlara gereksinim duyduğu bildirilmiştir (Chong ve ark. 2004). Nörofarmakolojik çalışmalar, daha spesifik hedeflere/reseptörlere yönelik ilaçlar geliştirilmesine katkıda bulunurken, farmakogenetik çalışmalar ise ilaç yanıtı, ilaç direnci ve yan etkilerin şiddeti ve sıklığındaki bireyler arasındaki farklılıkları açıklığa getirmektedir.

f. Hastanın eliminasyon organlarındaki bozukluklar: Özellikle karaciğer işlev bozukluğu olan kişilerde (hepatik siroz, hepatit vb), kombine ilaç kullanımında çok daha dikkatli olunmalıdır. Özellikle hepatik sirozda CYP1A2 ve CYP2E1 düzeylerinin azaldığı bilinmektedir.

3. Hastalığa özel faktörler:

a. Tek ilaçla tedavinin başarısız olması ve belli bir

kombinasyonun daha etkili, güvenli ve ekonomik olduğuna dair kanıtların olması: Polifarmasi örneği olarak şizofreni ele alındığı zaman, "güçlendirici polifarmasi (augmentation)" amacıyla, ikinci antipsikotik olarak eklenen olanzapin veya ketiyapinle, ekstrapiramidal belirtileri azaltarak, etkinliği güçlendirme stratejileri; ya da dirençli şizofrenide iki farklı grup antipsikotiklerin birlikte kullanımı (klozapine risperidon eklenmesi) ya da antipsikotiklere benzodiyazepinlerin (diyazepam, alprazolam, lorazepam gibi) veya lityumun eklenmesi gibi öneriler yer alır. Ancak literatürde antipsikotik kombinasyonların daha etkili ve güvenli olduğunu destekleyen yeterli kanıt yoktur ve mevcut çift-kör çalışmaların sonuçları arasında da farklılıklar vardır. Türkiye Psikiyatri Derneği'nin Şizofreni Tedavi Kılavuzu esas alındığında, klozapin de dahil olmak üzere çeşitli gruplardan antipsikotiklerin tek başına yetersiz olduğu hastalarda, etkin bir kombinasyonun aranabileceğinin ancak; polifarmaside maliyet 3 kat artarken, ilaç etkileşmelerinin de artacağına dikkate alınması gerektiğinin altı çizilmektedir (Alptekin ve Atbaşoğlu 2005).

b. Hastalığın patofizyolojisi: Bilinen birden fazla patofizyolojik mekanizma ile ortaya çıkan hastalıklarda, farmakodinamik etkisini farklı reseptörler üzerinden gösteren ilaçlarla polifarmasi akılcı bir yaklaşım olacaktır ancak psikiyatri özelinde birçok hastalık için patofizyolojik mekanizma çok açık olmadığı için örnekleme güçtür.

c. Bifazik hastalıklarda, oluşan yeni fazı tedavi etmek için ikinci bir ilacın eklenmesi durumu: Bipolar hastalığın manik epizotlarında lityum veya valproata, olanzapin, ketiyapin ya da risperidon eklenmesi örnek olarak verilebilir.

Sonuç olarak, son 20 yılda psikiyatride polifarmasinin arttığı görülmektedir. Diğer yandan, yeni geliştirilen ilaçlara bakıldığı zaman, büyük kısmının yeni etki mekanizmalarına yönelik ilaçlar olmaktan çok, jenerik ilaçlar olduğu izlenmektedir. İlaç endüstrisinin sunduğu bu çeşitlilik ve tanıtımlar dışında, ilaç yan etkileri nedeniyle ortaya çıkan yeni tanılar (metabolik sendrom gibi) ve bunları tedavi etmeye yönelik geliştirilen yeni ilaçlar da polifarmasiyi tetiklemektedir. Unutulmaması gereken önemli nokta, hastaları en az ilaç ve en düşük maliyet ile etkili ve güvenli bir şekilde tedavi ede-

bilmektir. Bu noktada, hekimlerin olabildiğince, etkinliği ve güvenliği henüz kanıtlanmamış kombinasyonlardan kaçınması, en iyi bildikleri ve en iyi tanıdıkları ilaçlara öncelik vermeleri önem kazanmaktadır. Tedavi algoritmaları ve kılavuzların yakından izlenmesi ve bilginin sürekli güncellenmesi de ayrıca önemlidir. İleride yeterli kanıtın oluşmasından sonra belki de en akılcı yaklaşım, hem maliyeti düşürmek hem de hasta uyumunu artırmak açısından, tek bir müstahzarda toplanmış

belli ilaç kombinasyonlarının, hipertansiyonda olduğu gibi (müstahzarda dönüştürücü enzim inhibitörü + diüretik gibi), psikiyatri özelinde de (antipsikotik + antidepresan gibi) geliştirilmesi olabilir.

Yazışma adresi: Dr. Nurper Erberk Özen. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale, nerberk@superonline.com

KAYNAKLAR

- Alptekin K ve Atbaşoğlu EC (2005) Şizofreni Tedavi Kılavuzu, 1. Baskı, Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, s.23.
- Aynacıoğlu AS, Sachse C, Bozkurt A ve ark. (1999) Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 66(2):185-192.
- Barbui C, Cipriani A (2007) Evidence-based psiychopharmacology: an agenda for the future. *Evid Based Ment Health*, 10(1):4-6.
- Bozkurt A, Basci NE, Isimer A ve ark. (1994) Polymorphic debrisoquin metabolism in a Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, 55(4):399-401.
- Chong MY, Tan CH, Fujii S ve ark. (2004) Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58(1):61-67.
- Conner DF, Ozbayrak KR, Kusiak KA ve ark. (1997) Combined pharmacotherapy in children and adolescents in residential treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:248-254.
- Davies SJC, Eayrs S, Pratt P ve ark. (2004) Potential drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacology*, 57(4):464-472.
- Davies SJC, Lennard MS, Ghahramani P ve ark. (2006) PRN prescribing in psychiatric inpatients-potential for pharmacokinetic drug interactions. *J Psychopharmacology*, August 4, as doi: 10.1177/0269881106067242.
- De las Cuevas C and Sanz EJ (2004) Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry*, 5:4-18.
- DeVane CL (2002) Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol Bull*, 36(3):5-21.
- Drug Interactions, Cytochrome P450 Drug Interaction Table, Version 4.0 (Aug 2007), Last Updated: 09/19/2007, available from: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS ve ark. (2000) The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry*, 61:9-15.
- Geffen J, Sorensen L, Stokes J ve ark. (2002) Pro re nata medication for psychoses: an audit of practice in two metropolitan hospitals. *Aust N Z J Psychiatry*, 36(5):649-656.
- Gelenberg AJ (2004) Honoring our evidence base. *Biol Ther Psychiatry*, 27:25.
- Gupta M (2007) Does evidence-based medicine apply to psychiatry? *Theoretical Medicine and Bioethics*, DOI 10.1007/s11017-007-9029-x.
- Guyatt G and Rennie D (2002) "Preface" in *Users' Guide to the Medical Literature*, American Medical Association (AMA) Press, Chicago, s.xiii-xvi.
- Ito H, Koyama A., Higuchi T (2005) Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry*, 187:243-247.
- Kayaalp O (2007) Türkiye İlaç Kılavuzu (TİK-7), 2007 Formülleri, Turgut yayıncılık ve Ticaret A.Ş., Ankara, s.2
- Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM (2001) Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv*, 52(8):1033-1036.
- Kingsbury SJ, Lotito ML (2007) Psychiatric Polypharmacy: The Good, the Bad, and the Ugly. *Psychiatric Times*. 24(4):1-3.
- Lagomasino IT, Dwight-Johnson M, Simpson GM (2005) The need for effectiveness trials to inform evidence-based psychiatric practice. *Psychopharmacology*, 56(6):649-651.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 15(15):1200-1205.
- McGettigan P, Golden J, Fryer J ve ark. (2001) Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol*, 51(2):184-189.
- Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G ve ark. (2003) Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*, 326(7400):1171-1173.
- Preskorn SH ve Lacey RL (2007) Polypharmacy: When is it rational? *J Psychiatric Practice*, 13(2):97-105.
- Preskorn SH (2006) Pharmacogenomics, informatics, and individual drug therapy in psychiatry: past, present and future. *J Psychopharmacol*, 20(4 Suppl):85-94.
- Reçete yazma rehberi (2003a.) T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Onur Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, s.76.

Reçete yazma rehberi (2003b) T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Onur Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara, s.2.

Rittmannsberger H., Meise U, Schauflinger K ve ark. (1999) Polypharmacy in psychiatric treatment. Patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *Eur Psychiatry*, 14(1):33-40.

Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT ve ark. (2002) A common p-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J*, 2(3):191-196.

Russell PSS, George C, Mammen P (2006) Predictive factors for polypharmacy among child and adolescent psychiatry inpatients. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2:25,1-4.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA ve ark. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312(7023):71-72.

Salzman C (2005) The limited role of expert guidelines in teaching psychopharmacology. *Academic Psychiatry*, 29:2,176-179.

Stahl SM (2002) Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand*, 106(5):321-322.

Stein D, Lerer B, Stahl S (2005) Evidence-based psychopharmacology, Cambridge University Press, Cambridge, UK, S.x

Strauss SE, Richardson S, Glasziou P, Haynes RB (2005) Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM. 3. Baskı, Elsevier Churchill Livingstone, Churchill Livingstone.

Takei N and Inagaki A (2002) JPSS-2 research group. Polypharmacy for psychiatric treatments in Japan. *Lancet*, 360(9333):647.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A (1998) Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*, 173:325-329.

Woolf SH., Grol R., Hutchinson A ve ark. (1999) Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BJM*, 318:527-530.

Yüksel N (2007) Psikofarmakoloji, 2. Baskı, MN Medical Nobel., Bölüm 14, Psikotrop ilaç etkileşimleri, Ankara, s.443-537.