

# Şizofrenide ve Diğer Psikotik Bozukluklarda Çoklu İlaç Kullanımı: Uzun Etkili Antipsikotik İlaçların Rolü

## *Polipharmacy in Schizophrenia and Other Psychotic Disorders: The Role of Long-acting Antipsychotics*

Uğur Hatiloğlu<sup>1</sup>, Hasan Karadağ<sup>2</sup>, Serkan Akkoyunlu<sup>3</sup>, Olga Güriz<sup>2</sup>, Akfer Karaoğlan Kahiloğulları<sup>4</sup>, Sibel Orsel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uz.Dr., Sağlık Bakanlığı Hatay Devlet Hastanesi, Hatay, <sup>2</sup>Uz.Dr., <sup>3</sup>Dr., <sup>5</sup>Doç.Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>4</sup>Uz.Dr., Temel Sağlık Hizmetleri Ruh Sağlığı Dairesi, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımı nedenleri arasında uzun etkili formların yeri üzerine kısıtlı veri bulunmaktadır. Çalışmamızda yatan şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik uygulama sıklığı, bu uygulamaya yol açan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** 2008 yılı içerisinde yatarak tedavi gören 561 hastanın dosyaları incelenerek şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanısı alan 261 hasta çalışmaya alınmıştır. Sosyodemografik ve klinik veriler tanımlayıcı istatistik yöntemlerle değerlendirilmiş, çoklu antipsikotik kullanımını öngören etkenler için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. **Bulgular:** Çalışma grubunda çoklu antipsikotik kullanımı olan hasta oranı %50,2'dir. Bu grubun %44,2'sinde (n=58) "tipik+atipik antipsikotik" ilaçların birlikte kullanımı mevcuttu. Çalışmayan, daha önce tanısı olan, yatış sayısı fazla olan, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi uzun olan gruplarda istatistiksel olarak çoklu ilaç kullanımı oranı yüksekti. Çoklu ilaç kullanımı olan grupta düzenli ilaç kullanım oranı %21,4 ile anlamlı düzeyde düşüktü. Lojistik regresyon analizinde ilaç tedavilerinde uzun etkili antipsikotik ilacın yer alması ve geçmiş yatış sayılarının fazlalığı çoklu ilaç kullanımında yordayıcı değişkenler olarak saptandı. **Sonuç:** Çalışmamızda çoklu ilaç kullanımını yordayan etkenler olarak saptanan uzun etkili antipsikotik kullanımı ve geçmiş yatış sayılarının fazlalığı, hastalığın tedaviye yanıt azlığına ve tedaviye dirence işaret ediyor olabilir. Diğer yandan şizofrenide tedaviye yanıt düşüklüğü ve direnç konusu daha bütüncül bir yaklaşımla ele almayı gerektirmektedir. **Anahtar Sözcükler:** Çoklu ilaç kullanımı, şizofreni, uzun etkili antipsikotik.

(*Klinik Psikiyatri 2010;13:101-107*)

### SUMMARY

**Objectives:** There is limited data on the effects of long acting drugs on antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in literature. Our study is aimed to find the prevalence and the risk factors of inpatient antipsychotic polypharmacy. **Method:** The records of 561 inpatients treated in 2008 were examined and 261 patients diagnosed schizophrenia and other psychotic disorders were enrolled. Sociodemographic, clinical data and the predictors of antipsychotic polypharmacy were evaluated by descriptive and logistic regression statistics. **Results:** Antipsychotic polypharmacy rate is 50,2% in the whole sample. 44,2% (n=52) of this group was "typical and atypical antipsychotic" combination. Polypharmacy incidence was higher in currently unemployed, previously diagnosed, longer duration of disorder and drug use groups. Treatment compliance was statistically lower as 21,4% in polypharmacy group. Referral type, rehospitalization in the same year, duration of hospitalization were similar between groups. Use of long-acting antipsychotics and number of previous hospitalization were predictive factors of polypharmacy in logistic regression analyze. **Conclusion:** In our study the results of long-acting antipsychotics and higher hospitalization numbers as predictors for polypharmacy might assign to treatment resistance and low response rate. On the other hand low response rate and treatment resistance of schizophrenia warrant more integrated treatment approaches.

**Key Words:** Polipharmacy, schizophrenia, long-acting antipsychotics.

## GİRİŞ

Psikiyatrinin genelinde olduğu gibi, şizofreni tedavisinde de hastalığın kronik gidişi, optimal yanıt elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle çoklu ilaç kullanımı söz konusudur (Stefan ve ark. 2002). Amerikan Psikiyatri Birliği tedavi algoritmasında çoklu antipsikotik kullanımı önerilmemekle birlikte son 10 yılda %16.7-%37.1 arasında kullanım oranları bildirilmektedir. Yine bu sürede artan çoklu ilaç kullanımıyla birlikte ayaktan tedavi oranı artışı, şizofreninin erken tanınması, eşdeğer antipsikotik dozların ikiye katlandığı da şizofreni tedavisinde değişen eğilimleri yansıtmaktadır (Tomassi 2006, Nielsen ve ark. 2010).

Antipsikotik çoklu ilaç kullanımının şizofreni tedavisinde uygulanma sıklığı, ülkelere ve yıllara göre farklılık göstermektedir. Doğu Asya ülkelerinde yapılan çok merkezli çalışmada Singapur (%70.3) ve Japonya (%78.6) en yüksek kullanım oranı bildiren ülkeler olmuştur (Chong ve ark. 2004). Ülkelere göre farklı çeşitlilikte oranlar bildirilmesi, antipsikotik çoklu ilaç kullanımında klinik olduğu kadar kültürel, çevresel ve bireysel faktörlerin de etkili olduğu vurgulanmaktadır (Tan ve ark. 2008). Ülkemizde yapılan çalışmalar daha çok yatan hasta verilerini kapsamakta ve %38-%64 arasında değişen oranlar verilmektedir (Özalmete ve ark. 2010, Kahiloğulları 2008, Özalmete ve ark. 2006, Yılmaz ve ark. 2007).

Günümüzdeki çoklu ilaç kullanımı uygulamalarında tipik-atipik veya atipik antipsikotiklerin birlikte kullanımı sık olarak görülmektedir. Tedavi algoritmalarına göre antipsikotik çoklu ilaç kullanımı dirençli hastalarda veya bir antipsikotikten diğerine geçiş sırasında uygulanabilmektedir (Ukpong ve Mosaku 2009, Las Cuevas ve Sanz 2004, Tan ve ark. 2008, Chong ve ark. 2004). Literatürde kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle çoklu ilaç kullanımını destekleyen ya da bunlara karşı olan kanıtlar kısıtlı sayıdadır (Miller ve Craig 2002). Yapılan bazı çalışmalara göre antipsikotik çoklu ilaç kullanımı şizofreni hastalarının tedavisinde avantaj sağlamakta, ilaçların yan etki insidansı azalmakta, hastaneye yatış süresi kısalmakta ve hastalığın gidişi olumlu olarak etkilenmektedir (Ananth ve ark. 2004, Özalmete ve ark. 2010). Diğer taraftan,

antipsikotik çoklu ilaç kullanımının, ilaç etkileşimleri yönünden çeşitli riskler taşıdığı, şizofreni hastalarındaki morbidite ve mortalite oranı ile sağlık harcamalarını arttırdığı, ilaca uyumu azalttığı yönünde araştırma bulguları da mevcuttur (Kahiloğulları ve ark. 2008).

Araştırmalarda sıklıkla farklı ve/veya aynı sınıf olan benzer farmakolojik etkiye sahip ilaçların aynı hastalığı tedavi etmek için kullanıldığı çoklu ilaç kullanımları ele alınmaktadır. Bu konudaki sınıflamaya göre, psikiyatri pratiğinde en sık tercih edilen polifarmasi türünün %20.9 ile farklı sınıf polifarmasi olduğu, aynı sınıf polifarmasi uygulamasının ise %18.5 oranıyla düşük olmadığı saptanmıştır. Farklı sınıf polifarmasi uygulamasında SGİ (serotonin gerilim engelleyicileri) ve benzodiazepinler ile atipik antipsikotikler ve benzodiazepinler sıklıkla birlikte kullanılan ilaçlardır. Aynı sınıftan olan ilaçlarda ise iki benzodiazepin, iki tipik antipsikotik ve iki anti-epileptik ilacın sıklıkla bir arada kullanıldığı gözlenmektedir (Las Cuevas ve Sanz 2004). Literatürde uzun etkili formların çoklu ilaç kullanımındaki yeri üzerine kısıtlı veri bulunmaktadır. Tedaviye uyumu arttırması, dolayısıyla çoklu ilaç kullanımına yol açan etkenlerden birini azaltması beklenen uzun etkili formların kullanımıyla ilgili veri oldukça azdır. Tedavi algoritmalarına uyumu araştırdıkları çalışmalarına Ranceva ve ark. (2010), uzun etkili antipsikotiklerin %40 oranında oral antipsikotiklerle birlikte kullanımı olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye'de yatan hastalarla yapılan çalışmada atipik ve uzun etkili antipsikotik ilaçların birlikte kullanımı %40.2 olarak bildirilmektedir (Yılmaz ve ark. 2007). Çalışmamızda yatan şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik uygulama sıklığı, uzun etkili formların etkisi ve bu uygulamaya yol açan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örneklem:

Bu çalışma hastanemiz psikiyatri servislerinde yatan hastaların ilaç tedavilerinin geriye dönük dosyalarda taranmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bir yıl boyunca yatışı yapılan tüm hastaların (n=561) sırayla taburcu özetleri taranmış ve DSM-IV kriterlerine göre şizofreni, kısa psikotik bozukluk,

şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk, şizoaffektif bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk tanılarını karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanılar DSM-IV'e göre klinikte haftada iki kez yapılan tanı ve tedavi kurullarında en az üç psikiyatrist tarafından konulmuştur. Klinikte çalışan psikiyatristler en az beş yıldır aynı yerde çalışmaktadır. 300 hasta dosyasından 39 tanesi dosya verileri yetersiz olduğundan çalışma dışında tutulmuştur. Sonuç olarak 261 hasta dosyasından elde edilen veriler bu çalışmada kullanılmak üzere kaydedilmiştir. Hastane yerel etik kurulundan onay alınmıştır.

### Yöntem:

Hastaların demografik özellikleri, yatış ve çıkış sırasındaki klinik durumlarına göre klinik global izlenim (KGİ) puanları, yatış sırasında ve çıkışta uygulanan tüm ilaçlar, yapılan biyokimyasal analizler değerlendirilmiştir. Antipsikotik tek ilaç ve çoklu ilaç kullanımı uygulanan hastalar belirlenerek, gruplar arasında, sosyodemografik veriler, ek psikiyatrik tanı, yatış süresi, biçimi, incelenen yatışa kadar olan yatışlarının sayısı, hastalık süresi, yeni tanı olup olmaması, yatış öncesi ilaç kullandığı süre, yatışın sonundaki tedavinin türü, yan etki için ek ilaç verilip verilmediği, aile öyküsü, genel tıbbi durum varlığı açısından karşılaştırma yapılmıştır.

### İstatistiksel Analiz:

İstatistik analiz parametrik testlerle SPSS 13.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Çoklu ilaç kullanımında yordayıcı değişkenlerin saptanmasında lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

### BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 261 hastanın 146'sı (%55.9) erkek, 115'i (%44.1) kadındı. Hastaların yaşları 15 ile 75 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $37.6 \pm 12.1$ 'dir. Çalışmaya alınan 261 hastanın cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek ve yerleşim gibi sosyodemografik verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların yatışı sırasında yapılan klinik global izlenim (KGİ) değerlendirmesine göre, remisyon ve kısmi remisyon (evre 1-3) %4.1 (n=10), orta

düzye (evre 4) %14.5 (n=35), ağır hasta (evre 5-7) %81.4 (n=197) bulunmaktadır. 19 kişide evreleme bilgisi eksikti. Hastaların ilaç tedavilerine bakıldığında, 181'ine (%69.3) yeni bir psikotrop tedavi başlanmıştı; 178'i (%68.2) yatış öncesi düzenli psikotrop kullanmıyordu. Çalışmada bulunan hastaların %47.5'inin (n=124) taburculuktaki tedavisinde uzun etkili form antipsikotik bulunuyordu.

Çoklu ilaç kullanımı açısından incelendiğinde hastaların %8.1'i (n=21) "Tipik+Tipik" kombinasyonu, %22.2'si (n=58) "Tipik+Atipik" kombinasyonu ve %19.9'u (n=52) "Atipik+Atipik" kombinasyonu alıyordu. Tek ilaç alanlar grubunda %45.6'sı (n=119) bir atipik antipsikotik, %4.2'si (n=11) bir tipik antipsikotik almaktaydı. Çalışmamızda hastalara uygulanan antipsikotik çoklu ilaç kullanımı sıklığı %50.2 olarak bulunmuştur.

Çoklu ve tek ilaç kullanan gruplarda, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $\chi^2=0.2$ ;  $df=1$ ;  $p>0.05$ ). Çoklu ilaç kullanımı açısından medeni durum, eğitim düzeyi, yerleşim yeri benzerdi. Çalışan kesimde tek ilaç kullanan hasta oranı %74.6 (n=97) istatistiksel olarak yüksekti ( $\chi^2=7.2$ ;  $df=1$ ;  $p<0.04$ ). Ailede psikiyatrik öykü varlığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Genel tıbbi durum varlığı açısından da gruplar benzerdi.

Klinik değişkenlere bakıldığında eşitlik varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çoklu ilaç kullanımı olanlarda "10 yıl ve üstü hastalık süresi" olanların oranı %45 (n=59), "1-5 yıldır hastalığı olanlar"ın oranı ise %27.5 (n=36) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $\chi^2=18.07$ ;  $df=3$ ;  $p<0.001$ ). Tek ilaç kullananlarda "yeni tanı" oranı %56.9 (n=74) istatistiksel olarak diğer gruptan yüksekti ( $\chi^2=9.9$ ;  $df=1$ ;  $p<0.002$ ).

Kliniğe geliş biçimi, aynı yıl içinde tekrar yatış olup olmadığı, yatış süresi (ortalama  $25.8 \pm 18.7$  gün) gruplar arasında farklı değildi ( $t=0.75$ ;  $p<0.94$ ). Diğer yandan yatış sayıları ( $\chi^2=25.2$ ;  $df=3$ ;  $p<0.001$ ) ve psikotrop kullanım süresi artışıyla çoklu ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $t=-3.007$ ;  $p<0.003$ ). Çoklu ilaç kullanımı olanlarda düzenli ilaç kullanım oranı %21.4'te (n=28) kalırken, tek ilaç alanlarda bu

**Tablo 1.** Hastaların sosyodemografik özellikleri

	N	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	115	44.1
Erkek	146	55.9
<b>Medeni durum</b>		
Evlü	112	42.9
Bekar	114	43.7
Boşanmış/Ayrılmış/Dul	35	13.4
<b>Eğitim durumu</b>		
Okuma yazma yok	8	3.1
1-5 yıl	98	37.5
5-8 yıl	37	14.2
8-11 yıl	84	32.2
11 yıldan fazla	33	13
<b>Meslek</b>		
İşsiz	84	32.2
Ev hanımı	70	26.8
Çalışan	107	41.0
<b>Yerleşim</b>		
Ankara	236	90.4
Taşra	25	9.6

oran %42.3 (n=55) ile anlamlı olarak yüksekti ( $\chi^2 = 4.3$ ;  $df=1$ ;  $p<0.003$ ).

Hastaların 124'ü (%47.5) uzun etkili ya da uzun salımlı bir ilaçla taburcu edilmişti. Uzun etkili antipsikotik varlığı değerlendirildiğinde, çoklu ilaç kullanımı olanların oranı %87.9 (n=109) iken, tek ilaç alanların oranı %12.1 (n=15) idi ( $\chi^2 = 42.3$ ;  $df=1$ ;  $p<0.001$ ). Bu formların 52'si (%41.9) uzun salımlı atipik antipsikotik; 72'si (%58.1) ise uzun etkili tipik antipsikotikti.

Yan etki için eklenen ilaç ile tedavi türü kıyaslandığında çoklu ilaç kullanımı olanlarda ek ilaç oranı, ek ilaç alanlara göre yüksekti, bu açıdan istatistiksel olarak anlamlıydı ( $\chi^2=10.0$ ;  $df=1$ ;  $p<0.001$ ). İki grupta da yan etki için en sık kullanılan ilaç biperidendi.

Çalışmamızda çoklu antipsikotik kullanımını öngören faktörlerin saptanması amacıyla uygulanan lojistik regresyon analizine tedavi parametreleriyle ilgili istatistiksel anlamlılık düzeyinde

farklılık saptadığımız değişkenlerden bir model oluşturuldu. Bu modele hasta cinsiyeti, psikiyatrik hastalık süresi, ilaç tedavisini düzenli kullanma, uzun etkili form antipsikotik ilacın tedavide yer alması, hastaneye yatış biçimi, yatış süresi ve önceki yatış sayıları yer aldı. Anlamlılık düzeylerine göre modelde yer almayan değişkenlerin çıkarılmasıyla üçüncü modelde, uzun etkili form antipsikotikler ve geçmiş yatış sayılarının fazlalığı çoklu antipsikotik kullanımında yordayıcı değişken olarak saptandı.

## TARTIŞMA

Şizofreni, çoklu ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır (Lelliott ve ark. 2002). Yapılan bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilirken (McCue ve ark. 2003), çoğunlukla ilaç etkileşimleri yönünden riskli olduğu, şizofreni hastalarındaki mortalite oranını ve sağlık harcamalarını arttırdığı, ilaca uyumu azalttığı yönündedir (Preskorn 1995, Özalmete ve ark. 2009, Pandurangi ve Dalkilic 2008). Araştırmamızda yatarak tedavi gören şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanılarını olan hastalarda çoklu ilaç kullanımı sıklığı ve öngören faktörlerin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda hastalara uygulanan antipsikotik çoklu ilaç kullanımı sıklığı %50.2 olarak bulunmuştur. Kliniğimizde yatan hastalarda bu oran 1999 yılında %11.6; 2004 yılında ise %20 olarak bulunmuştu (Kahiloğulları ve ark. 2008). Türkiye'de, ülke geneline dair yapılmış bir sıklık çalışması yoktur. Ancak Ruh Sağlığı ve Hastalıkları hastanelerindeki, psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirildiği bir araştırmada, antipsikotiklerin kullanımı sırasında ikinci bir antipsikotik ilaç kullanımı %64.7; bir diğer çalışmada %49 olarak bildirilmiştir (Özalmete 2006, Özalmete ve ark. 2009). Dünya genelinde bu oran %50 olarak oldukça yüksektir (Stahl ve Grandy 2004).

ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre, 1998 yılındaki antipsikotik çoklu ilaç kullanımı oranı %43 iken, 2000 yılında %62'ye yükselmiştir. Antipsikotik çoklu ilaç kullanımı sıklığının yıllara göre artışı ve tipik antipsikotiklerle yapılan çoklu ilaç kullanımı oranlarının azalması, atipik antipsikotiklerin çoklu ilaç kullanımı oranının artışı, yeni çıkan atipik antipsikotiklerin sayısının artışına

**Tablo 2.** Çoklu ilaç kullanımını yordayan değişkenler (lojistik regresyon analiz sonuçları)

Değişkenler	B	S.E.	Wald	df	ist değer	Exp(B)
1. uzun etkili antipsikotik	1.745	.27	41.16	1	.001	5.72
sabit sayısı	-.851	.19	20.80	1	.001	.43
2. geçmiş yatış sayısı	.508	.13	15.25	1	.001	1.7
uzun etkili antipsikotik	1.737	.28	37.99	1	.001	5.68

bağlanmaktadır (Ganguly ve ark. 2004, Karow ve Lambert 2003). Çalışmamızda da antipsikotik çoklu ilaç kullanımı türleri arasında en sık görüleni bir tipik ve bir atipik antipsikotik ilacın kombinasyonu şeklindedir. Kanada'da ve İspanya'da yapılan iki araştırmada, çalışmamızdaki verilere benzer şekilde, yatan şizofreni hastalarında ortalama olarak sırasıyla %50 ve %55 oranında antipsikotik çoklu ilaç kullanımı uygulandığı, bu oranın kronik hastaların oranına ve tedavi tipi ve yerine göre değiştiği belirtilmektedir (Procyshyn ve ark. 2001).

Literatürde de belirtildiği gibi, rasyonele uygun olan kombinasyon şekli, bizde olduğu gibi farklı mekanizmaya sahip ilaçların kullanılmasıdır. "Tipik-atipik" kombinasyonu, D2 reseptör antagonizmasını artırmak, veya diğer reseptör bölgelerinin (adrenerjik, muskuronik, kolinerjik, histaminik) etkisinden yararlanmak için kullanılabilir (Kennedy ve Procyshyn 2000). Rapp ve Kaplan çoklu ilaç kullanımı sebeplerini klinisyene bağlı etkenler ve topluma bağlı etkenler olarak temelde ikiye ayırmıştır (Rapp ve Kaplan 1981). Klinisyenlerin sık olarak çoklu ilaç kullanımına başvurma sebepleri arasında "her bir belirti için bir antipsikotik" kullanılması, ilaç değişimi sırasında diğerinin devam edilmesi sayılmaktadır. Başlanılan antipsikotik ilaç optimal süre ve dozlarda kullanılmayabilir (Lelliott ve ark. 2002). Topluma bağlı nedenler arasında en önemli olanları, ilaç endüstrisinden gelen baskı, az sayıda doktorun çok sayıda hasta ile ilgilenmesi ve sigorta şirketlerinin sadece ilaç monitorizasyonunu karşılaması ve bu durumun hastayı tam olarak değerlendirmek için yeterli süreye izin vermemesi olarak verilmektedir (Tan ve ark. 2008, Stahl ve Grandy 2004, Karow ve Lambert 2003).

Çalışmamızda meslek sahibi olan hastalarda antipsikotik tek ilaç kullanımı oranının daha yüksek

olduğu görüldü. Hastanın mesleğinin olması, işlevselliğinin iyi düzeyde olması nedeniyle ilaç uyumunun daha iyi olduğu öngörülebilir. Ayrıca bu tür hastalarda, hastalığın gidişatının iyi olmasının da meslek durumunu olumlu yönde etkileyeceği de dikkate alınmalıdır (Lelliott ve ark. 2002, McCue 2003).

Janssen ve ark. (2004), yaptıkları bir çalışmada, hastaneye yatış sayısının fazla olmasının ve hastalık süresinin uzun olmasının (10 yıldan fazla) hastaların, antipsikotik çoklu ilaç kullanımı ile taburcu olmaları için bir risk faktörü oluşturduğunu saptamışlardır. Buna göre, uzun süreli hastalık ve çok sayıda hastaneye yatış, antipsikotik çoklu ilaç kullanımına yol açan etkenler olarak öne çıkmaktadır. Bir diğer çalışmada, hastaneye yatış sayısının fazla olmasına ek olarak, hastalık süresinin uzun olmasının da hastaların, antipsikotik çoklu ilaç kullanımı ile taburcu olmaları için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (Lelliott ve ark. 2002). Çalışmamızda da hastaneye yatış sayısı arttıkça yatışın sonunda hastalara uygulanan antipsikotik tek ilaç kullanımı oranının azaldığı gözlenmektedir.

Çalışmamızdaki veriler antipsikotik çoklu ilaç kullanımı uygulanan hastaların ortalama yatış sürelerinin tek ilaç uygulananlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gösterirken literatür verilerimizi desteklemiyordu. McCue ve ark. (2003), birden fazla antipsikotik kullanan hastaların yatış sürelerinin anlamlı derecede kısalacağını, antipsikotik çoklu ilaç kullanımının yatış süresi üzerine önemli bir etkisinin olduğunu vurgulamışlardır. Ancak bunun sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Genel psikiyatri servislerinde hasta sirkülasyonu fazla olduğundan ve hastaları kısa zamanda taburcu etmek gerekliliğinden dolayı, tedaviye hızlı bir cevap beklentisi, antipsikotik çoklu ilaç kullanımı

tercihini etkileyebilir. Ancak, McCue ve ark. daha sonra bu hastaların prognozunu takip etmemişlerdir. Bu durum bize antipsikotik çoklu ilaç kullanımının etkin bir tedavi yöntemi olarak değil, yatış süresini kısaltmak ve semptomatik düzelme sağlamak için kullanıldığı yönünde fikir vermektedir. Dahası, hastalığın yıllar içinde kötüye gitmesine bağlı olarak antipsikotik çoklu ilaç kullanımının kendisinin bir sonuç olduğu da söylenebilir ki, tedavi direnci ile ilgili yapılan çalışmalar da bu duruma işaret etmektedir (Ananth ve ark. 2004, Waddington ve ark. 1998, Yılmaz ve ark. 2007).

Ayrıca antipsikotik çoklu ilaç kullanımını etkileyen önemli bir diğer faktör de hastaların ilaç uyumlarının olmayışı ve genellikle aile desteğinden yoksun olmalarıdır (Kingsbury ve ark. 2001). Konuyla ilgili yapılan birçok çalışmanın da gösterdiği gibi antipsikotik çoklu ilaç kullanımı uygulaması, ilaç uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir (Ananth ve ark. 2004). Benzer şekilde kliniğimizde aynı yöntemle yapılan bir çalışmada iyi ilaç uyumu gösteren hastaların oranları 1999'da %43.8, 2004'te %56.3 bulunurken çalışmamızda %31.8 saptandı (Kahiloğulları ve ark. 2008).

Çalışmamızda uzun etkili antipsikotik varlığı ile çoklu ilaç kullanımı değerlendirildiğinde, çoklu ilaç kullanımı olanların oranı % 87.9 iken tek ilaç alanların oranı %12.1 idi. Hastalarda uzun etkili antipsikotik kullanımı ile tedavi türü karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlıydı. Bu formların 52'si (%41.9) uzun salımlı atipik antipsikotik; 72'si (%58.1) ise uzun etkili tipik antipsikotikti. Uzun etkili antipsikotik başlanan hastaların %81.5'i düzensiz ilaç kullanmaktaydı. Asya'da 6 ülkenin katılımıyla yapılan çalışmada uzun etkili antipsikotik oranı %15.3 iken, 2007'de Türkiye'de bir üniversite hastanesinde 2000-2003 yılları arasında 787 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada bu oran %43.3 olarak saptanmıştır (Tan ve ark. 2008, Yılmaz ve ark. 2007).

Sonuç olarak, şizofreni, kronik gidişi, optimal yanıtı

elde etmedeki yetersizlikler ve yan etkiler gibi başlıca nedenlerle çoklu ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda 15-44 yaş grubunda tüm dünyada özürüllük nedeni olarak sekizinci sırada tanımlanmıştır (Preskorn 1995). Diğer yandan eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi duygulanım sorunları, bilişsel işlevler, beden sağlığı, mortalite, intihar, ekstrapiramidal yan etkiler, hastaneye yatış sayısı ve hastanede geçirilen süre, yaşam kalitesi, üretkenlik gibi unsurlar da tedavi ve ilaç seçimlerinde yer almaktadır. Çalışmamızda çoklu antipsikotik kullanımını öngören faktörlerin saptanması amacıyla uygulanan lojistik regresyon analizine tedavi parametreleriyle ilgili istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık saptadığımız değişkenlerden bir model oluşturuldu. Tedavide uzun etkili antipsikotik yer alması ve geçmiş yatış sayılarının fazlalığı çoklu ilaç kullanımını öngören etkenler olarak saptandı. Her iki değişken de hastalığın tedaviye yanıt azlığıyla ilişkili ve tedaviye dirence işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda antipsikotik çoklu ilaç kullanımı uygulamasının sadece yatan hastalarda incelenebilmiş olması nedeniyle bu duruma yol açtığı saptanan etkenlerin genellenmesi güçtür. Yine çalışma sonuçlarımızda yer alan uzun etkili antipsikotik formların klinik pratikte kullanılma biçimi, etkinliğiyle ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürle uyumlu olarak saptadığımız bulgular, şizofrenide tedavi yanıt oranlarının arttırılması ve tedaviye direnç konularının daha bütüncül bir yaklaşımı ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tedavi kılavuzuna göre farmakolojik tedaviler dışında diğer tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları çoklu ilaç kullanımından kaçınmada önemlidir.

Yazışma adresi: Dr.Sibel Örsel, Ankara Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara, sibelorsel@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S (2004) Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des*, 10:2231-2238.

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.

Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS ve ark. (2004) Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry*, 65:1377-1388.

Janssen D, Weinmann S, Berger M. ve ark. (2004) Validation of

- polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull*, 30:1023-1033.
- Kahiloğulları KA, Orsel S, Sargin E ve ark. (2008) Changes in drug prescription patterns in schizophrenia in five years. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18:162-166.
- Karow A, Lambert M (2003) Polypharmacy in treatment with psychotropic drugs: the underestimated phenomenon. *Cur Opin Psychiatry*, 16:713-718.
- Kennedy NB, Procyshyn RM (2000) Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol*, 7(3): 155-159.
- Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM (2001) Psychopharmacology: Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv*, 52:1033-1036.
- Las Cuevas CD, Sanz EJ (2004) Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry*, 18:28-35.
- Lelliott P, Paton C, Harrington M ve ark. (2002) The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients, *Psychiatr Bull*, 26: 411-414.
- McCue RE, Waheed R, Urcuyo L (2003) Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 64: 984-989.
- Miller AL, Craig CS (2002) Combination antipsychotics: pros, cons, and questions. *Schizophr Bull*, 28:105-109.
- Nielsen J, le Quach P, Emborg C ve ark. (2010) 10-Year trends in the treatment and outcomes of patients with the first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand*, 1-11.
- Özalmete ÖA, Ceylan ME, Özalmete O ve ark. (2010) Yatan şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanımı. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 47: 23-28.
- Özalmete ÖA, Özalmete EO, Ceylan ME ve ark. (2009) Şizofreni tedavisinde çoklu ilaç kullanımının sebepleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19:68-74.
- Özalmete AÖ (2006) Şizofreni hastalarının tedavisinde antipsikotik çoklu ilaç kullanımı uygulamasının değerlendirilmesi. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.*
- Pandurangi AK, Dalkilic A (2008) Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract*, 14:345-67.
- Preskorn SH (1995) Polypharmacy: When is it rational? *J Practical Psychiatr Behav Health*, 92-98.
- Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G ve ark. (2001) Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry*, 46:334-339.
- Rapp MR, Kaplan A (1981) Polypharmacy revisited. *Can J Psychiatry*, 26:569-573.
- Ranceva N, Ashraf W, Odelola DA (2010) Antipsychotic polypharmacy in outpatients at Birch Hill Hospital: Incidence and adherence to guidelines. *J Clin Psychopharmacol*, 50:699-704.
- Stahl SM, Grandy MM (2004) A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem*, 11:313-327.
- Stefan M, Travis M, Murray RM (2002) *An Atlas of Schizophrenia*. The Parthenon Publishing Group, London.
- Tan CH, Shinfuku N, Sim K (2008) Psychotropic prescription practices in East Asia: Looking back and peering ahead. *Curr Opin Psychiatry*, 21(6):645-50.
- Tomassi R (2006) The prescription of psychotropic drugs in psychiatric residential facilities: a national survey in Italy. *Acta Psychiatry Scand*, 113: 212-223.
- Ukpong D, Mosaku S (2009) Nijerya'da bir üniversite hastanesinin psikiyatri biriminde yatış süresinin demografik ve klinik ilişkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 20:49-55.
- Waddington JL, Youseff HA, Kinsella A (1998) Mortality in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 173:325-329.
- Yılmaz A, Soykan A, Gül ES ve ark. (2007) Hastanede yatan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanı hastalardaki antipsikotik tedavi seçimlerinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 17: 9-14.