

## Yatan Şizofreni Hastalarında Çoklu Antipsikotik Kullanımı

### Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenic Inpatients

Özlem ALBAYRAK ÖZALMETE, Mehmet Emin CEYLAN\*, Onur ÖZALMETE\*, Meltem EFE SEVİM\*

Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Son yıllarda yeni antipsikotiklerin bulunması ile birlikte, klinisyenlerin antipsikotikleri çoklu olarak kullandığı gözlenmektedir. Bu çalışmada Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde şizofreni tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda antipsikotiklerin bir arada kullanılma sıklığını ve bunun sosyodemografik özellikler ve hastalık özellikleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** 2003 yılında şizofreni tanısı ile yatarak tedavi gören ve eş tanısı olmayan 272 hastanın yatış dosyaları ve yatıştan sonraki 1 yıla kadar olan poliklinik kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri, hastalık ve yatış bilgileri ve psikofarmakolojik tedavileri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanımı %48.89 oranında görülmüştür. Çoklu antipsikotikler içerisinde, %64.66 oranı ile en sık birinci kuşak-birinci kuşak antipsikotikler kullanılmıştır ( $p<0.05$ ). Çoklu antipsikotik kullanan hastalarda bir yıl içerisindeki tekrar yatış sayısı daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Çoklu antipsikotik kullanan hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Çoklu antipsikotik kullanan hastalarda hastalık süresi, kullanmayanlara göre daha uzun bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yatış süresinin çoklu antipsikotik kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında çoklu antipsikotik kullanımı, çalışmamızda diğer yayınlarla benzer bir şekilde yüksek (%48.89) saptanmıştır. Antipsikotiklerin çoklu kullanımı hastalık başlangıç yaşının küçük olması, hastalık süresinin uzun olması ve daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 23-8*)

**Anahtar kelimeler:** Antipsikotik, şizofreni, çoklu kullanım, yatan hasta

#### ABSTRACT

**Objective:** Since new anti-psychotics have been developed in recent years and their use became increasingly common, clinicians prefer treatment with antipsychotic polypharmacy. The aim of this survey is to determine the prevalence of antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia at the inpatient unit in Bakırköy Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital and to investigate the relationship between antipsychotic polypharmacy, and sociodemographic factors and patient characteristics.

**Methods:** We evaluated the medical records of 272 patients who were diagnosed with schizophrenia without comorbid psychiatric disorders at the inpatient clinic, Bakırköy Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital, in 2003 and their records of one-year follow-up period after discharge, retrospectively. Data on sociodemographic features and pharmacological treatments collected from the inpatient records were evaluated.

**Results:** The prevalence rate of antipsychotic polypharmacy use in the treatment of patients with schizophrenia was found to be 48.89%. The most frequently prescribed combination was the first generation+ first generation antipsychotics (64.66 %). The number of the patients rehospitalized within one year was higher in those who had been treated with antipsychotic polypharmacy ( $p<0.05$ ). The patients treated with antipsychotic polypharmacy were with earlier age at onset of the disease compared to patients with monotherapy ( $p<0.05$ ). The patients treated with antipsychotic polypharmacy had longer duration of illness than the patients with monotherapy ( $p<0.05$ ). The patients treated with antipsychotic polypharmacy had shorter duration of hospital stay than patients with monotherapy ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We found the frequency of antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia to be 48.89 %, which is similar to the literature. The antipsychotic polypharmacy was observed to be associated with earlier age at illness onset, longer duration of illness and shorter duration of hospital stay. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 23-8*)

**Key words:** Antipsychotics, schizophrenia, polypharmacy, inpatients

#### Giriş

Şizofreni hastalarında tedavi direncinin iyileşmeyi engelleyen en önemli faktörlerden biri olduğu, tedavi yanıtı olsa bile hastaların büyük bir kısmında negatif belirtilerin ve özellikle bilişsel bozul-

manın devam ettiği bilinmektedir (1). İlaç uyumu sorunlarının ve yan etkilerinin azımsanmayacak oranda olduğu bu hastalık grubunda, uygun tedavinin seçiminde zorluklar yaşanmaktadır. Son yıllarda yeni antipsikotiklerin bulunması ile birlikte, klinisyenlerin antipsikotikleri çoklu olarak kullandığı gözlenmektedir (2-4).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Özlem Albayrak Özalmete, Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: ebruozlem@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 01.11.2009 **Kabul tarihi/Accepted:** 07.01.2010

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamış olmasına rağmen antipsikotiklerin çoklu kullanımı yıllar içerisinde artış göstermektedir (5,6). California Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 1999 ve 2004 yıllarındaki çoklu antipsikotik kullanım oranları karşılaştırılmış, 1999 yılında %3 olan bu oranın 2004 yılında %13.7'ye yükseldiği ve aynı zamanda yatış oranlarının da aynı yıllar için %7.2'den %9'a yükseldiği saptanmıştır (7). Benzer bir şekilde, 1995 ile 2000 yılı kayıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada bu oranın %15 arttığı bildirilmiştir (8). 1998-2000 yılları arasındaki kayıtların incelendiği başka bir çalışmada ise, atipik antipsikotiklerle çoklu kullanım oranının ise %40 olduğu bulunmuştur (9).

Antipsikotiklerin çoklu kullanımı sıklığı, araştırmanın yapıldığı ülkelere ve merkezlere göre değişim göstermektedir. Fransa'da yapılan farmakoepidemiolojik araştırmada, şizofreni hastalarının %46.8'inin en az iki antipsikotik kullandığı bildirilmiştir (10). İspanya'da bir bölge psikiyatri hastanesinin akut yataklı servislerinde yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında iki veya daha fazla antipsikotikle taburculuk oranı %55.5 olarak saptanmıştır (11). Doğu Asya'daki altı ülkede (Çin, Hongkong, Japonya, Kore, Singapur, Tayvan) çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada bu oran %48, ülkeler arasında ise en sık olarak Japonya'da %79 oranında bulunmuştur. Sıklığın, hastaların yaşı, hastalık süresi ile ilişkili olduğu ve ülkelere göre farklı olmasının kültürel, ekonomik ve politik farklardan kaynaklandığı bildirilmiştir (12). Japonya'da yapılan bir başka çalışmada ise, taburcu olan şizofreni hastalarının %90'ının reçetelerinde en az iki, yarısında ise en az üç antipsikotik bulunduğu bildirilmiştir (13).

Ülkemizde, Türkiye geneline dair yapılmış bir sıklık çalışması yoktur. Ruh sağlığı ve hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirildiği bir çalışmada antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığı %64.7 olarak bildirilmiştir (14). 2002 yılında şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılarını ile 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 uzun olduğu, ancak antikolinerjik kullanım oranlarının tek antipsikotik kullananlara göre daha az sıklıkta olduğu bildirilmiştir (15). Ayaktan takibi yapılan 274 şizofreni hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada, antipsikotiklerin bir arada kullanımı %54.4 oranında saptanmıştır (16).

Tedavi kılavuzlarında, çoklu antipsikotik kullanımı önerilmekte, dirençli hastalarda yeterli doz ve süredeki monoterapi denemeleri ve klozapin kullanımı sonrasında son seçenek olarak veya bir antipsikotikten diğerine geçiş sırasında kullanılabilirliği bildirilmektedir (17-19). Buna rağmen, antipsikotiklerin sıklıkla bir arada kullanılmasının nedenleri tartışılmaktadır. Öne çıkan nedenler arasında, tedavi etkinliğini artırmak, yan etkileri azaltmak, ilaç uyumunu artırmanın yanı sıra hastalığın bazı belirtilerinin yatış süresini kısaltmak amacıyla hızla giderilme ihtiyacı, doktor başına düşen hasta sayısının fazla olması, rehabilitasyon hizmetlerinin yeterli olmaması gibi etkenler bildirilmektedir (20).

Pandurangi ve Dalkılıç, klinisyenlerin çoklu antipsikotik kullanımını tercih etmelerinin mantıksal nedenlerini yaptıkları derleme çalışmasında değerlendirmişlerdir. Dopamin reseptör tutulum oranını artırmak, adrenerjik, histaminik ve muskarinik reseptörler gibi diğerlerinde de antagonizma sağlamak, bazı reseptörler-

de (örneğin 5HT1A) agonistik etki sağlamak, ilaçlar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerden yararlanmak ve yan etkileri azaltmak bu nedenlerin başında gelmektedir. İkinci kuşak antipsikotiklerin birlikte kullanılarak yapıldığı klinik çalışmaların bir kısmında, tedaviye dirençli hastalarda ve yan etkileri azaltmada başarı sağlandığı bildirilmektedir (21). Özellikle klozapine eklenen ikinci kuşak antipsikotiklerin tedaviye dirençli hastalarda etkili olduğu belirtilmektedir (22). Ancak kontrollü çalışmaların yeterli olmadığını, bazı antipsikotiklerin bir arada kullanımının daha fazla çalışıldığını ve çalışma sürelerinin yeterli olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (23).

Çoklu antipsikotik kullanımının ilaç etkileşimleri yönünden tehlikesiz kabul edilemeyeceği ve şizofreni hastalarındaki ölüm oranını artırdığı yönünde yapılan çalışmalar da vardır (24,25). 88 şizofreni hastasının 10 yıllık izlemi sonucunda elde edilen veriler ölüm oranlarının antipsikotiklerin çoklu kullanıldığı vakalarda 2-3 kat artış gösterdiğini bildirmektedir (26). Yan etki sıklığındaki artış, aynı zamanda hastane yatışlarının uzamasına ve maliyet artışına neden olmaktadır (27).

Çalışmamızda Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde şizofreni tanısı ile yatarak tedavi gören hastalarda antipsikotiklerin bir arada kullanılması sıklığını saptamak ve bunun sosyodemografik özellikler ve hastalık özellikleri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki 8 genel psikiyatri servisi arasından, numarası çift sayı olan 4 servis rastlantısal olarak seçilerek, bu servislerde 2003 yılında yatarak tedavi görmüş, şizofreni tanısı almış ve eş tanısı olmayan 328 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların yatış dosyaları ve yatıştan sonraki 1 yıla kadar olan poliklinik kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Şizofreni tanısı ve eş tanılar, hastayı takip eden psikiyatri uzmanının klinik gözlemlerle koyduğu tanı ve tanıları esas alınarak değerlendirilmiştir. Dosya kayıtları ve klinik tanısı arasında tutarsızlık bulunan ve/veya verileri yetersiz olan 21, eş tanı bulunan 35 (24 depresyon, 11 anksiyete bozukluğu), toplam olarak 56 dosya çalışma dışı bırakılmıştır. Eş tanı oranları sırasıyla n=22 depresyon, n=9 okb ve n=4 panik bozukluktur. Hasta dosyaları, hazırlanan dosya inceleme formu ile değerlendirilmiştir. Bu form ile hastanın sosyodemografik verileri, hastalık ve yatış bilgileri ve psikofarmakolojik tedavileri değerlendirilmiştir.

Antipsikotiklerin minimum etkin tedavi dozları Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Şizofreni Hastalarında Tedavi Kılavuzu'na göre, haloperidol 5 mg/gün, klorpromazin 300 mg/gün, tiyoridazin 300 mg/gün, züklopentiksol 25 mg/gün, flupentiksol 3 mg/gün, flufenazin 5 mg/gün, klozapin 150 mg/gün, risperidon 2 mg/gün, olanzapin 10 mg/gün, ketiyapin 300 mg/gün, sülpirid 400 mg/gün, amisülpirid 400 mg/gün olarak belirlenmiştir. Minimum etkin süre ise aynı kılavuza göre en az 2 hafta olarak belirlenmiştir (17). Birden fazla antipsikotik ilacın, etkin dozunda, hastanede yatış esnasında en az 2 hafta süre ile bir arada kullanılmasına ve hastanın taburculuğu sırasında kullanılmaya devam ediliyor olması çoklu antipsikotik tedavi olarak kabul edilmiştir. Tedavi dozu altında, bir hafta süreden uzun kullanılan antipsikotikler ek ilaç olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda yalnızca antipsikotik ilaçların çoklu kul-

lanımı değerlendirildiğinden, antikolinerjikler, benzodiyazepinler, duyudurum düzenleyicileri ve antidepresanlar gibi ek psikotrop ilaçlar inceleme dışında bırakılmıştır.

Hastaların yatış sonrası bir yıllık poliklinik takipleri, poliklinik kayıtlarından ve dosyalarından incelenmiştir. 1 yıl içinde 4 ve daha fazla poliklinik başvurusu olanlar düzenli takibe gelen hastalar olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, hastaların bir yıl içerisindeki tekrar yatışları değerlendirilmiştir.

Hastane idaresinden izin alınarak incelenen veriler, SPSS v.13 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında ikili gruplar için t testi, üçlü gruplar için tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

## Bulgular

Bu çalışmada şizofreni tanısı ile yatarak tedavi gören 272 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. %51.1'i (n=139) erkek, %48.9'u (n=133) kadın olan hastaların, yaş ortalaması  $35.57 \pm 10.15$  olarak hesaplanmıştır. Hastaların %67.64'ünün (n=184) sağlık sigortasının olduğu saptanmıştır. Hastaların %34.21'inin sağlık sigortasının SSK, Emekli Sandığı ve Bağ-Kur olduğu, %33.43'nün Yeşil Kart, 2022, Vakıf ve Kaymakamlık desteği olduğu ve %33.36'sinin sağlık sigortasının olmadığı saptanmıştır. Çoklu antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastalarda sosyodemografik veri-

ler karşılaştırılmış ve Tablo 1'de özetlenmiştir. Her iki grupta cinsiyet ( $p=0.912$ ), ortalama yaş ( $p=0.369$ ) ve sağlık güvencesinin olup olmaması ( $p=0.432$ ) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Ortalama hastalık başlangıç yaşı  $23.30 \pm 5.92$ , ortalama hastalık süresi  $12.23 \pm 8.13$  yıl, ortalama yatış süresi  $27.78 \pm 16.47$  gün, ortalama yatış sayısı  $4.56 \pm 4.87$  olarak saptanmıştır. Çoklu antipsikotik kullanan hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı saptanmıştır ( $p=0.003$ ). Çoklu antipsikotik kullanan hastalarda hastalık süresi, kullanmayanlara göre daha uzun bulunmuştur ( $p=0.035$ ). Yatış süresinin çoklu antipsikotik kullanan hastalarda kullanmayanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır ( $p=0.007$ ). Yatış sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p=0.763$ ) (Tablo 2).

Hastaların yatış sonrası bir yıllık poliklinik kayıtları incelendiğinde, %46'sının (n=126) poliklinik başvurusunun olmadığı, %39'unun (n=105) düzensiz (yılda 4 kereden az), %15'inin (n=41) düzenli (yılda 4 kere ve üzeri) poliklinik başvurusunun olduğu saptanmıştır. Bu oranların çoklu antipsikotik kullananlar ve kullanmayanlar arasındaki dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.038$ ). Bir yıl içerisinde 76 (%27.94) hastanın tekrar yatışının olduğu saptanmıştır. Tekrar yatışların çoklu antipsikotik kullananlar içindeki oranı %36.09 (n=48), kullanmayanlar içindeki oranı ise %23.02 (n=32) hesaplanmıştır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.023$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** Çoklu antipsikotik kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılması

	Tek antipsikotik	Çoklu antipsikotik	Toplam	İstatistiksel anlamlılık
N	139 (%51.11)	133 (%48.89)	272	
Ortalama yaş	$36.11 \pm 10.05$	$35 \pm 10.26$		$p=0.369$
Cinsiyet				
Erkek	72 (%51.79)	67 (%48.21)	139	$p=0.912$
Kadın	68 (51.12)	65 (%48.87)	133	
Sosyal güvence				
Var	91 (%49.45)	93 (%50.55)	184	$p=0.432$
Yok	48 (%54.55)	40 (%45.45)	88	

**Tablo 2.** Çoklu antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastaların hastalık ve yatış özelliklerine göre karşılaştırılması

	Tek antipsikotik	Çoklu antipsikotik	İstatistiksel anlamlılık
Ortalama hastalık başlangıç yaşı	$24.34 \pm 6.39$	$22.20 \pm 5.19$	$p=0.003^*$
Ortalama hastalık süresi	$11.72 \pm 7.73$	$12.77 \pm 8.51$	$p=0.035^*$
Ortalama yatış sayısı	$4.47 \pm 4.46$	$4.65 \pm 5.29$	$p=0.763$
Ortalama yatış süresi	$28.24 \pm 15.89$	$24.06 \pm 8.47$	$p=0.007^*$

\*  $p < 0.05$ : istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 3.** Çoklu antipsikotik kullanan ve kullanmayan hastaların yatışlarından sonraki 1 yıl içindeki poliklinik başvurularının dağılımı ve tekrar yatış oranları

	Tek antipsikotik	Çoklu antipsikotik	Toplam	İstatistiksel anlamlılık
Yatış sonrası poliklinik takibi				
Yok	64 (%46.04)	62 (%46.61)	126 (%46.32)	
Düzensiz takip	47 (%33.81)	58 (%43.61)	105 (%38.60)	$p=0.038^*$
Düzenli takip	28 (%20.15)	13 (%9.78)	41 (%15.08)	
Tekrar yatış	51 (%36.69)	65 (%48.87)	116 (%42.64)	$p=0.042^*$

\*  $p < 0.05$ : istatistiksel olarak anlamlı

Çoklu antipsikotik kullanımı toplamda %48.89 oranında saptanmıştır. Çoklu antipsikotikler içerisinde, %64.66 (n=86) oranı ile en sık birinci kuşak-birinci kuşak antipsikotikler kullanılmıştır. Bu grupta, birinci kuşak antipsikotiklerin ikinci kuşak antipsikotikler ile birlikte kullanım oranı %33.08 (n=44); ikinci kuşak antipsikotiklerin bir arada kullanım oranı ise %2.26'dır (n=3). Çoklu antipsikotik tedavide 34 çeşit antipsikotik kombinasyonu kullanılmıştır. En sık birlikte kullanılan antipsikotikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tek olarak kullanılan antipsikotikler arasında %45.32 (n=63) oranı ile en sık haloperidolün, ikinci sırada ise %14.38 (n=20) oranı ile klozapinin kullanıldığı saptanmıştır. Klozapinin tüm antipsikotikler içindeki kullanım oranı ise %11.02'dir (n=30). Depo antipsikotikler sadece %2.87 (n=4) oranında yalnız başına kullanılmıştır. Depo antipsikotiklerin çoklu antipsikotikler arasında kullanım oranı ise %46.61'dir (n=62). Flufenazin depo %77.27 (n=51) oranı ile en sık kullanılan depo antipsikotiktir.

Ek antipsikotik kullanım oranı %82.72 (n=225) bulunmuştur. En sık kullanılan ek antipsikotik %65.77 (n=148) oranı ile klorpromazindir. Ek antipsikotik kullanım oranı çoklu antipsikotik kullanımlarda %41.35 (n=55) iken, kullanmayanlarda %61.15 (n=85) dir. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.011). Antikolinerjiklerin kullanım oranı %83.82 (n=228) bulunmuştur. Bu oran çoklu antipsikotik kullananlarda %83.45 (n=111), kullanmayanlarda ise %84.17'dir (n=117). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

## Tartışma

Çalışmamızda, 2003 yılında yatarak tedavi gören şizofreni hastalarının çoklu antipsikotik kullanım sıklığı %48.8 olarak bulunmuştur. Bu sıklık araştırmanın yapıldığı merkezlere, bu merkezlerdeki klinisyenlerin farklı yaklaşımlarına ve hasta popülasyonuna göre değişmektedir (21). Çalışmamızın yapıldığı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (BRSHEAH), Türkiye'nin nüfus açısından en yoğun bölgesine hizmet vermektedir. Bunun yanında sevk zincirinde uzun yıllar

son durak olarak kabul edildiği için Türkiye'nin her bölgesinden hastaların başvurduğu, ancak yatak kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle, yatış- çıkış döngüsünün hızlı olduğu bir hastanedir.

1998 yılında üç farklı ruh sağlığı ve hastalıkları hastanesinin verileri ile yapılan bir çalışmada bu sıklık %64.7 olarak bildirilmiştir (14). Samsun Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinin 2002 kayıtları değerlendirilerek yapılan bir çalışmada ise antipsikotiklerin çoklu kullanım sıklığı %38.2 olarak bildirilmiştir (15). Bu oranlar arasındaki fark, örneklem ve hastane özelliklerinin farklılıklarına, ayrıca yöntemdeki değişikliklere bağlı olabilir. Nitekim Samsun'da yapılan çalışmaya, bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece şizofreni tanısı olan hastalar değil, şizoafektif bozukluk tanısı olan hastalar da dahil edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada şizofreni tanısı ile tedavi edilen hastaların şizoafektif bozukluk tanısı ile tedavi edilenlerden daha yüksek oranda çoklu antipsikotik kullandığı bildirilmiştir (28). Diğer birkaç çalışmada da depo antipsikotikler çalışmaya dahil edilmediğinden, çoklu antipsikotik kullanım oranları tahmin edildiğinden daha düşük olarak hesaplanmıştır (29,30).

Çalışmamızda çoklu antipsikotikler arasında en sık %64.66 oranı ile tipik antipsikotiklerin bir arada kullanıldığı saptanmıştır. Birinci kuşak-ikinci kuşak antipsikotiklerin birlikte kullanımının daha sık olduğunu bildiren çalışmalardan farklı olarak bulduğumuz bu sonuç, çeşitli olası nedenlere bağlıdır (13,30). Depo antipsikotiklerin diğer çalışmalarda dahil edilmemesi gibi yöntemsel farklılıkların dışında sonuçlardaki farklılık çalışma yapılan merkezlerin bazı özelliklerini yansıtmaktadır. BRSHEAH'nin akut servislerine yatırılan hastalarla ilgili kayıtlardan, yatışların büyük kısmının acil servisten olduğu, hastaların büyük ölçüde pozitif bulgularla başvurduğu, saldırganlık, özkıym riski gibi yatış endikasyonlarının ön planda olduğu görülmektedir. Bu nedenlerle öncelikle tipik antipsikotiklerin tercih edildiği ve buna bağlı olarak, birlikte kullanım oranlarının da tipik antipsikotiklerde yüksek olduğu düşünülmüştür. Söz konusu yatış endikasyonlarının bulunduğu bir tabloda atipik antipsikotiklerin tercih edilmemesinin bir nedeni de, 2003 yılında henüz yeni yaygınlaşmakta olan bu ilaçların daha çok negatif bulgular üzerine etkisiyle tanınmasıdır. Merkezler arasındaki farklardan biri de klinisyenlerin yaklaşımıyla ilgili olabilir. Tedavi merkezlerinin farklı koşulları nedeniyle, klinisyenler tedavi yaklaşımlarında her merkezin özgün kültürünü yansıtmaktadır. Ayrıca, hastaların üçte birinin sağlık güvencesi olmaması, diğer üçte birinin ise yüksek maliyetli antipsikotiklerin ödenmesinde sorun yaşanan Yeşil Kart, 2022, Vakıf ve Kaymakamlık desteği gibi sağlık sigortalarına sahip olması nedeniyle, düşük maliyetli birinci kuşak antipsikotiklerin daha sık tercih edilmesi de diğer bir olası nedendir.

Çalışmamızda haloperidol ve klorpromazinin birlikte kullanımının (%25.56) diğer antipsikotiklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum, klorpromazin gibi ilaçların belirtiyeye yönelik seçilmesi tartışmasını gündeme getirmektedir. Örneğin bir çalışmada, klorpromazin ve ketiyapinin diğer antipsikotiklerle birlikte sık olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Bu ilaçların özellikle sedasyon etkilerinin belirgin olması nedeniyle tercih edilmiş oldukları düşünülmektedir (9). Centorino ve arkadaşları, çoklu antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında PANSS'in ajitasyon ve eksitasyon puanlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişler, dolayısıyla da çoklu antipsikotik kullanımının çoğunlukla bu be-

**Tablo 4.** Çoklu antipsikotik tedavide en sık kullanılan ilaçlar

Tipik+Tipik	86 (%64.6)
Haloperidol+Klorpromazin	34 (%25.5)
Haloperidol+Flufenazin d.	26 (%19.5)
Haloperidol+Flufenazin d.+Klorpromazin	12 (%9.0)
Diğer	14 (%10.6)
Tipik+Atipik	44 (%33)
Haloperidol+Risperidon	6 (%4.5)
Haloperidol+Klozapin	6 (%4.5)
Haloperidol+Amilsülpirid	4 (%3.0)
Haloperidol+Olanzapin	3 (%2.3)
Diğer	25 (%18.7)
Atipik+Atipik	3 (%2.4)
Risperidon+Olanzapin	1 (%0.8)
Klozapin+Amilsülpirid	1 (%0.8)
Ketiyapin+Amilsülpirid	1 (%0.8)
Toplam	133 (%100.0)

lirlere yönelik olduğunu saptamışlardır (31). Suzuki ve arkadaşları da yaptıkları çalışma ile %90'lara varan bu uygulamanın daha çok bazı belirtilere (intihar, kendisine ve başkalarına zarar verici davranış) yönelik olarak yapıldığını, ancak belirtiler iyileştikten sonra da aynı tedaviye devam edildiğini saptamışlar ve aslında çoklu kullanımın kaçınılmaz bir durum olduğunu bildirmişlerdir (32). Miller ve Craig ise çoklu antipsikotiklerin en sık kullanılma nedeninin yatış sırasında herhangi bir nedenle eklenen antipsikotiklerin daha sonra kesilmesinin ihmal edilmesi olduğunu belirtmişlerdir (33).

Depo antipsikotiklerin bir başka antipsikotikle kullanım oranı oldukça yüksek (%46.61) bulunmuştur. Benzer oranlara rastlanan başka çalışmalar da vardır (34). Tedaviye depo antipsikotik eklemenin, tedavi uyumunu artırıcı bir faktör olarak değerlendirildiği düşünülmektedir. Depo antipsikotiklerle yapılan çoklu kullanımların yüksek sıklıkta olması, tedavi uyumunun çoklu kullanım kararını etkileyen faktörlerden biri olduğunu göstermektedir.

Klozapinin tüm antipsikotikler içinde kullanım oranı %11.02 bulunmuştur. Klozapinin dirençli hastalarda kullanılıp kullanılmadığı ya da çoklu antipsikotik kullanımının klozapin kullanımına alternatif olup olmadığı elimizdeki veriler yeterli olmadığından değerlendirilememektedir. Ancak, bu oranın yapılan benzer çalışmalarla birlikte düşük bulunması dikkat çekicidir (29,30). Klozapin kullanım oranının düşük olmasının, ilacın yan etkileri, özellikle agranülositoz riski ve sık kontrol gerekliliği nedeniyle olduğu düşünülebilir. Şizofreni hastalarında antipsikotiklerin çoklu kullanım oranının %41 olarak bulunduğu bir çalışmada, bu tedavilerin büyük bir kısmında yeterli olarak tek antipsikotik ve klozapin kullanımının olmadığı bildirilmiştir (35). Başka bir çalışmada klozapin kullanan tedaviye dirençli hastaların önceki tedavileri incelenmiş ve hastaların, klozapin öncesinde %65 oranında antipsikotiklerin çoklu kullanımı ile tedavi edilmeye çalışıldığı görülmüştür. Bu durumun hastaların yaşam kalitesini, hastalığın gidişatını ve sağlık harcamalarını olumsuz etkilediği düşünülmektedir (36). Oysa tedavi kılavuzlarında klozapinin, çoklu kullanımdan önce son seçenek olarak denenmesi gerektiği belirtilmektedir (17-19).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli veri de çoklu antipsikotik kullanımının hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve yatış süresi ile ilişkili bulunmasıdır. Çoklu antipsikotik kullanan şizofreni hastalarında ortalama başlangıç yaşının daha küçük olması ve ortalama hastalık süresinin daha uzun olması, bu hastalarda hastalık gidişatının kötü olduğunu, bu nedenle antipsikotiklerin bir arada kullanıldığını düşündürmektedir. Janssen ve arkadaşları, benzer şekilde hastalık süresi uzun hastaların, daha yüksek oranda çoklu antipsikotik ile taburcu olduklarını saptamışlardır (28). Ancak yatış süresinin çoklu antipsikotik kullanan grupta daha kısa olarak bulunması, belirtilere yönelik tedavinin öncelikli olduğuna işaret etmektedir. Mc Cue ve arkadaşları, birden fazla antipsikotik kullanan hastaların yatış sürelerinin kısaldığını bildirmişlerdir (8). Ancak, çoklu antipsikotik kullanan hastalarda yatışların daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (27).

Karmaşık tedavi uygulamaları hastanın tedavi uyumunu azaltabilir. Yüksek oranda tedaviye uyum sorunu yaşanan şizofreni hastaları için bu durum önemlidir; çünkü hastalığın alevlenmesine ve tekrar yatışlara neden olabilir (37). Biz de çalışmamızda

çoklu antipsikotik kullananların poliklinik kontrollerine daha düzensiz olarak geldiklerini veya hiç gelmediklerini saptadık. Ayrıca tekrar yatış oranlarının da çoklu antipsikotik kullanan grupta yüksek olması, çoklu tedaviye uyumun zor olmasına bağlanabilir. Çoklu ilaç kullanımında hastalığın akut dönemindeki belirtiler daha hızlı iyileşse bile hasta taburcu olduktan sonra sosyal hayatında tedaviyi sürdürmekte zorlanmaktadır. Başka bir yaklaşımla, çoklu ilaç tedavilerinin, hastalık alevlenmesinin aile ilişkileri, iş-uğraş gibi sosyal nedenlerini engellemediği, tedavinin rehabilitasyon boyutunun ilaçlarla ikame edilemeyeceği söylenebilir.

Çalışmamızın, geriye dönük olması ve verilerin dosya ve bilgi işlem kayıtlarından sağlanıyor olması gibi birtakım sınırlılıkları vardır. Bu nedenle, hastaların klinik durumları ve ilaçların yan etkileri yeterince değerlendirilememiştir. Klinisyenlere tedavi tercihlerinin nedenleri sorulamamıştır. Bir diğer kısıtlılık da, tedavi uyumunu değerlendirecek yeterli veriye sahip olunmamasıdır. Hastaların 1 yıllık poliklinik kayıtları incelenmiştir; ancak özellikle şehir merkezi dışında yaşayan hastalar poliklinik kontrollerini yaşadıkları merkezlerde sürdürüyor olabilirler. Hastaneye yatış sayıları için de aynı kısıtlılık söz konusudur. Ayrıca çalışmamızda, bir antipsikotikten diğerine geçişte yapılmış olan çoklu uygulamalar ayırt edilememiştir. Ancak verilerin taburculuk tedavisini de içeriyor olması bu ihtimali azaltabilir.

Son yıllarda, şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin bir arada kullanılmalarının nedenleri ve uygun şekilde kullanımının yolları tartışılmaktadır (21,23,38). Yüksek maliyetinin yanı sıra, istenmeyen yan etkilere ve tedavi uyumunun güçleşmesine neden olabilecek bu uygulama, çalışmamızda da tespit edildiği gibi, klinisyenler tarafından sık olarak tercih edilmektedir (39). Ancak, her ne kadar etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarına hız verilmiş olsa da, antipsikotiklerin çoklu kullanımının şizofreni tedavisinde henüz kanıtlanmış bir yeri yoktur. Ayrıca şizofreni tedavisinin yalnızca bir boyutunu oluşturan ilaç tedavisinin, klinik problemlerin tümünü çözmede yeterli olmayacağı gerçeğini ihmal etmemek önemlidir.

## Kaynaklar

1. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17:325-51. [Abstract] / [PDF]
2. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:323-30. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2231-8. [Abstract]
4. Wang PS, West JC, Tanielian T et al. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000; 26:451-7. [Abstract] / [PDF]
5. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002; 28:75-84. [Abstract] / [PDF]
6. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001; 46:334-9. [Abstract]
7. Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP et al. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004. *Psychiatry Serv* 2007; 58:1007-10. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:984-9. [Abstract] / [PDF]

9. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS et al. Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1377-88. [Abstract] / [PDF]
10. Brunot A, Lachaux B, Sontag H et al. Pharmaco-epidemiological study on antipsychotic drug prescription in French Psychiatry: Patient characteristics, antipsychotic treatment, and care management for schizophrenia. *Encephale* 2002; 28:129-38. [Abstract]
11. Lerma-Carrillo I, de Pablo Brühlmann S, del Pozo ML et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia in a brief hospitalization unit. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:319-32. [Abstract]
12. Sim K, Su A, Fujii S et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:178-83. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clin Neurosci* 1999; 53(Suppl):S35-40. [Abstract] / [PDF]
14. Ensari H, Ceylan ME, Kılınc E ve ark. Türkiye'deki ruh hastalıkları hastanelerindeki psikofarmakolojik tedavilerin kalite yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:68-78. [Abstract]
15. Böke Ö, Sarısoy G, Akbaş S ve ark. Yatan hastalarda çoklu antipsikotik kullanımı: Geriye dönük bir çalışma *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:167-73. [Abstract] / [PDF]
16. Sarandöl A, Akkaya C, Cağül Ş ve ark. Ayaktan takip edilen şizofreni hastalarının takip sürelerini etkileyen sosyodemografik, hastalık ve tedaviye ait özellikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17:15-23. [Abstract] / [PDF]
17. Leshman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. 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.
18. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1751-62. [Abstract] / [PDF]
19. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guideline: Treatment of Schizophrenia (Anonymous). *Can J Psychiatry* 2005; 50:7-57.
20. Rapp MR, Kaplan A. Polypharmacy revisited. *Can J Psychiatry* 1981; 26: 569-73.
21. Pandurangi AK, Dalkılıç A. Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 2008; 14:345-67. [Abstract]
22. Gören JL, Parks JJ, Ghinassi FA et al. When is antipsychotic polypharmacy supported by research evidence? Implications for QI. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008; 34:571-82. [Abstract]
23. Tranulis C, Skalli L, Lalonde P et al. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature. *Drug Saf* 2008;31:7-20. [Abstract]
24. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical and combination antipsychotic prescriptions: a 2 year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:673-9. [Abstract] / [PDF]
25. Joukoma M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006; 108:122-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
26. 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; 173:325-9. [Abstract] / [PDF]
27. Centorrino F, Goren JL, Hennen J et al. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case control study of risk versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004; 161:700-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Janssen B, Weinmann S, Berger M et al. Validation of polypharmacy process measures in inpatient schizophrenia care. *Schizophr Bull* 2004; 30:1023-33. [Abstract] / [PDF]
29. Tapp A, Wood AE, Secrest L et al. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003; 54:55-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
30. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration-New York Metropolitan Region. *Schizophr Bull* 2002; 28:31-42. [Abstract] / [PDF]
31. Centorrino F, Fogarty KV, Sani G et al. Use of combinations of antipsychotics: McLean Hospital inpatients, 2002. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20:485-92. [Abstract] / [PDF]
32. Suzuki T, Watanabe K, Yagi G et al. Is it valid concurrently use multiple antipsychotics for patients with schizophrenia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2005; 25:159-68. [Abstract]
33. Miller AL, Craig CS. Combination antipsychotics: Pros, cons, and questions. *Schizophr Bull* 2002; 28:105-9. [Abstract] / [PDF]
34. Karow A, Lambert M. Polypharmacy in treatment with psychotropic drugs: the underestimated phenomenon. *Cur Opin Psychiatry* 2003; 16:713-8. [Abstract]
35. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003; 37:951-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
36. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:30-4. [Abstract] / [PDF]
37. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M et al. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(Suppl 1):S20-4. [Abstract]
38. Messer T, Tiltscher C, Schmauss M. Polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74:377-91. [Abstract]
39. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy. Part I: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry* 1999; 60:425-6. [Abstract]