

Çoklu antipsikotik kullanımı: Psikotik bozukluk izlem polikliniğinde takip edilen olguların geriye dönük değerlendirilmesi

Antipsychotic polypharmacy: Retrospective evaluation of cases with psychotic disorder followed in outpatient clinic

Şahabettin Çetin¹, Melike Ceyhan Balcı Şengül², Osman Özdel³

¹Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Denizli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0001-8307-095X>

²Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye <https://orcid.org/0000-0003-2011-4630>

³Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye <https://orcid.org/0000-0002-6153-6744>

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çoklu antipsikotik kullanımı ile ilgili olabilecek sosyodemografik ve klinik özelliklerin araştırılarak, bu durumun nedenleri ve etkilerinin tartışılması amaçlanmaktadır. **Yöntem:** Psikotik bozukluklar izlem polikliniğinde takip edilen olguların kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların kayıtlarında yer almakta olan sosyodemografik ve hastalık ile ilgili klinik özellikler, son başvurularındaki Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ)-Hastalık Şiddeti ve Yan Etki Şiddeti değerlendirmeye alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 236 hastanın %76.7'sinin (n=181) en az iki adet antipsikotik ilaç, %64.8'i (n=153) en az bir adet uzun etkili parenteral antipsikotik kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Çoklu ve tekli antipsikotik kullanan hastalar karşılaştırıldığında ise yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, elektrokonvülsif tedavi (EKT) öyküsü, uzun etkili antipsikotik kullanımı, hastanede yatış sayısı ve son yatışlarının süresi, KGİÖ hastalık şiddeti ve yan etki puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. **Sonuç:** Çoklu antipsikotik kullanımının etkililiği ve güvenliliği hakkında yeterli veri olmamasına karşın, uygulamada tedavi kılavuzlarının önerilerinin çok üstünde tercih edildiği anlaşılmaktadır. Bu durumun nedenlerinin anlaşılacak, klinisyenlerin uygulamalarında ve kılavuzlarda düzenlemeler yapılması önemli görünmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, Polifarmasi, Şizofreni, Psikotik bozukluklar

(*Klinik Psikiyatri Dergisi* 2021;24: 191-198)

DOI: 10.5505/kpd.2020.27676

SUMMARY

Objective: In this study, it was aimed to investigate the sociodemographic and clinical features that may be related to antipsychotic polypharmacy and to discuss the causes and effects of this condition. **Method:** The records of the cases followed up at the psychotic disorders outpatient clinic were analyzed retrospectively. Sociodemographic and disease related clinical features, Clinical Global Impression Scale (CGI) Severity of Illness and Advers Events in their last applications were evaluated. **Results:** The most common diagnosis is schizophrenia with a rate of 63.6% (n = 150). It was determined that 76.7% (n = 181) of 236 patients included in the study were using at least two antipsychotic drugs, %64.8 (n=153) were using long acting parenteral antipsychotics. When comparing antipsychotic polypharmacy and monotherapy patients; statistically significant difference was found in terms of age, gender, onset age of disease, history of electroconvulsive therapy (ECT), long term parenteral antipsychotic use, number of hospitalizations and duration of their last hospitalization, Clinical Global Impression Scale severity of illness and advers events scores. **Discussion:** Although there is insufficient data on the efficacy and safety of antipsychotic polypharmacy, it appears that it is preferred in practice far above the recommendations of treatment guidelines. It seems important to understand the causes of this situation, and to make adjustments in the practices and guidelines of clinicians. Medical, social and economic consequences caused by antipsychotic polypharmacy should be considered.

Key Words: Antipsychotics, Polypharmacy, Schizophrenia, Psychotic disorders

GİRİŞ

Şizofreni, düşünce, algılama, dil kullanımı, davranış kontrolü, duygulanım gibi birçok alanı etkileyen belirtilerle tanımlanan, sosyal ve mesleki yeti yitimlerine yol açan, genellikle ergenlik veya erişkinliğin başında ortaya çıkan kronik bir rahatsızlıktır (1). Şizofrenide birincil tedavi antipsikotik ilaçlarla olmaktadır. Son yıllarda keşfedilen birçok yeni antipsikotik ajan olmasına karşın şizofrenide tedavi direnci halen klinisyenler için ciddi bir sorun olarak devam etmektedir (2).

Antipsikotik ilaçlar tedavide kullanılırken tek bir ajanın yeterli doz ve sürede verilmesi öncelikli olarak önerilmektedir. Tedavi algoritmaları yalnızca ilaç değişimi yapılırken ya da dirençli durumlarda ileri bir seçenek olarak klozapin veya kısmi etkili bir ilaca ekleme yapılması şeklinde birden fazla antipsikotiklerin birlikte kullanılabilirliğini ifade etmektedir (3,4,5). Birden fazla antipsikotik birlikte kullanımının tekli kullanıma göre daha yararlı olduğuna dair yeterli bilimsel kanıt bulunamamıştır (6). Bununla birlikte son yıllarda klozapin ve aripiprazolün birlikte kullanımı gibi çeşitli ekleme tedavilerinin tekli kullanıma göre yararlı olabileceğini öne süren çalışmalar da yayınlanmıştır. Ancak çoklu antipsikotik kullanımının etkinliği ve güvenliğine dair kanıtlar hali hazırda yeterli görünmemektedir (7). Buna karşın klinik uygulamada ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalarda çoklu antipsikotik kullanımının ülkemizde ve tüm dünyada oldukça yüksek olduğu, bazı çalışmalarda yüzde doksanların üzerinde olduğu anlaşılmaktadır (6,7,8,9,10).

Çoklu antipsikotik kullanımının bu kadar sık olmasında önceden devam eden tedaviye kesme ile ilgili çekinceler, tekli ilaç kullanımında tedavi dozunu artırma ile ilgili endişeler, tedaviye direnç durumunda alınan yanıtın düşük olması, pozitif belirtileri hızla azaltma isteği gibi nedenler sayılabilir (7,11,12). Hastalarla ilgili olarak ise erkek cinsiyet, genç yaş, bekâr ve işsiz olma, psikopatoloji şiddetinin fazla olması, kalıntı psikotik belirtiler, iç görü azlığı, depo antipsikotik kullanımı gibi özelliklerin olası ilişkili faktörler olabileceği ifade edilmektedir (6). Çoklu antipsikotik kullanımının yararlılığı ve güvenilirliğiyle ilgili kanıtların yetersizliğiyle birlikte tedavi

kılavuzlarında önerilen algoritmaların günlük pratikteki ihtiyaçları karşılayamadığı klinik çalışmalarda yüksek antipsikotik kullanım oranlarından anlaşılabilmektedir. Çoklu ilaç kullanımının ilaç etkileşimleri, yan etkiler gibi tıbbi olduğu kadar yüksek maliyet, sağlık harcamalarında gereksiz artış gibi ekonomik sonuçları da dikkate alınmalıdır (13).

Tüm bunlar göz önüne alındığında Türkiye’de ve tüm dünyada hem tıbbi hem de sağlık harcamaları açısından çoklu antipsikotik kullanımı ile ilgili istatistiklerin tespit edilmesi, gerekçelerinin ve sonuçlarının iyi kavranması güncelliğini koruyan önemli bir konudur. Bu çalışmada üniversitemiz bünyesinde yer alan psikotik bozukluklar polikliniğinde izlenmekte olan hastaların kayıtlarının geriye dönük olarak taranmasıyla, sosyodemografik ve klinik özellikleri ile kullandıkları tedavilerin ilişkilerinin değerlendirilmesi, çoklu antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilecek özelliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alındıktan sonra 1 Temmuz-31 Aralık 2016 tarihleri arasında hastane psikotik bozukluklar izlem polikliniğine başvuran tüm olguların kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu birimde genel psikiyatri polikliniğinde veya yataklı psikiyatri servisinde psikotik bozukluklar grubundan bir tanı konmuş olan hastalar için dosya açılarak düzenli takibe alınmaktadır. Seçilen tarih aralığında ilgili polikliniğe başvuran tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiş olup herhangi bir dışlama kriteri belirlenmemiştir.

Hastaların kayıtlarında yer almakta olan demografik verileri, hastalık başlangıç yaşları, tanı ve eş tanıları, aile öyküleri, hastanede yatış öyküleri, alkol ve madde kullanım öyküleri, yaşam boyu elektrokonvulsif tedavi (EKT) ve klozapin kullanım öyküsü, halen almakta oldukları psikofarmakolojik tedavileri, en son başvurularındaki Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) Hastalık Şiddeti ve Yan Etki Şiddeti değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 1. Hastaların psikiyatrik tanıları ve eş tanıları

Psikiyatrik tanılar	n	%
Şizofreni	150	63.6
Şizoafektif bozukluk	72	30.5
Sanrsal bozukluk	7	3.0
Maddenin yol açtığı psikotik bozukluk	5	2.1
Kısa psikotik bozukluk	2	0.8
Psikiyatrik eş tanıları		
Major depresif bozukluk	25	10.6
Obsesif kompulsif bozukluk	22	9.3
Tıbbi eş tanıları		
Diyabet	44	18.6
Hipertansiyon	30	12.7

Antipsikotik etkinliğin dışındaki nedenlerle verildiği anlaşılan dozlarda ilaç eklemeleri (ketiapin için 300 mg/gün altı (n=13), klorpromazin için 200 mg/gün altı (n=6), hiperprolaktinemi için eklenmiş 2,5-5 mg/gün aripiprazol (n=5) alan olgular) çoklu antipsikotik kullanımı olarak kabul edilmemiştir. Ayrıca ilaç geçişi nedeniyle olduğu anlaşılan, bir aydan kısa süreli çoklu ilaç kullanımı olan hastalar (n=6) bu gruba alınmamıştır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impressions Scale): Hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini Likert tipi sıralı değerlendirmede klinisyenin yargısına göre değerlendiren bir ölçektir. Bu çalışmada ölçeğin hastalık şiddeti ile ilgili yedi dereceli ve yan etki şiddeti ile ilgili dört dereceli formları kullanılmıştır (14).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Kesikli verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi; sürekli verilerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uygunluklarına göre Student-t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Belirtilen süre içerisinde polikliniğimize 236 farklı

psikotik bozukluk tanılı hasta başvurmuştur. Bu hastaların yaş ortalaması 41.25 (± 12.98) olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı ise %52.1 (n=123) erkek ve %47.9 (n=113) kadın olarak şeklindedir. Hastaların %80.1'i (n=189) herhangi bir işte çalışmamaktadır. Ortalama hastalık başlangıç yaşı 27.19 (± 10.73) bulunmuştur. En küçük yaşta başlayan olgunun hastalığının 13 yaşında, en ileri yaşta başlayan olgunun ise hastalığının 64 yaşında başladığı anlaşılmıştır. Hastaların %14.4'ünde (n=34) ise ailede psikotik bozukluk öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca olguların %5.9'unda (n=14) alkol kullanımı, %2.5'inde (n=6) madde kullanım öyküsüne ulaşılabilmektedir.

Hastaların psikiyatrik tanıları ve sık görülen eş tanıları ile ilgili oranlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre en sık görülen psikiyatrik eş tanıları majör depresif bozukluk (%10.6), obsesif kompulsif bozukluk (%9.3), anksiyete bozuklukları (%4.5), hafif düzeyde mental retardasyon (%3.8) olarak tespit edilmiştir. En sık görülen diğer tıbbi eş tanıları ise diyabet (%18.6), hipertansiyon (%12.7), polikistik over sendromu (%3.4), konjestif kalp yetmezliği (%2.5), astım (%2.1) olarak bulunmuştur. Fakat hem psikiyatrik hem de tıbbi eş tanıları ile ilgili bu oranlar muhtemelen tıbbi kayıtların eksikliğinden ötürü gerçeği yansıtmamaktadır. Gerçekte bu oranlar çok daha yüksek olabilir.

Mevcut kayıtlardan ulaşılabildiği kadarıyla, incelenen olguların %66.1'inin (n=156) en az bir kez yatışının bulunduğu anlaşılmıştır. Hastaların merkezimizdeki ortalama yatış sayısı 1.51 (± 1.891), en fazla yatışı olan olgunun yatış sayısı 11 kez olarak bulunmuştur. Olguların %27.5 (n=65) kadarı hastalığının bir döneminde EKT tedavisi almış, %8.5 (n=20) kadarı ise bir dönem klozapin kullanmıştır. %6.3 (n=15) hasta ise hali hazırda klozapin kullanmaktadır.

Hastaların kullanmakta olduğu mevcut tedavilere bakıldığında yalnızca %23.3'ünün (n=55) tek bir antipsikotik ilaç kullanmakta olduğu, geri kalanların en az iki adet antipsikotik ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Hastaların %64.8'i (n=153) en az bir adet uzun etkili parenteral antipsikotik kullanmaktadır. Hastaların kullandığı oral ve pa-

renteral ilaçlar ile tercih edilen kombinasyonların dağılımı Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Yalnızca şizofreni tanısı olan hastalara (n=150) bakıldığında ise %77.3 (n=116) çoklu antipsikotik, %58.7 (n=62) uzun etkili antipsikotik, %4 (n=6) duygudurum düzenleyici, %26.7 (n=40) antidepresan kullanım oranı tespit edilmiştir.

Olguların son değerlendirmesine göre KGİÖ-Hastalık Şiddeti ortalama puanı 3,60 ($\pm 0,98$) bulunurken Yan Etki Şiddeti puanlarına göre %61.9 (n=136) hastada 1 puan ve üzerinde değerlendirilmiştir. Hastaların %50.4' ünün (n=119) KGİÖ-Hastalık Şiddeti puanı 4 ve üzeri olarak belirlenmiştir.

Çoklu ve tekli antipsikotik kullanan hastalar karşılaştırıldığında ise yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, EKT öyküsü, uzun etkili antipsikotik kullanımı, hastanede yatış sayıları, son yatışlarındaki ortalama gün sayısı, KGİÖ hastalık şiddeti ve yan etki puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Çalışmanın bulguları özetlendiğinde hastaların %76.7' sinin en az iki adet antipsikotik kullandığı, en çok tercih edilen kombinasyonun klozapin dışı iki adet atipik antipsikotik kullanımı şeklinde olduğu, hastaların yalnızca %6.3'ünün klozapin kullanmakta olduğu anlaşılmıştır. Çoklu antipsikotik kullananlarda erkek cinsiyet, hastalık şiddeti, EKT ve uzun etkili antipsikotik kullanım oranları, hastanede yatış sayısı ve süresinin anlamlı olarak daha yüksek; hastalık başlangıç yaşının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çoklu antipsikotik

Tablo 2. Hastaların kullandığı oral ve parenteral ilaçların dağılımı

Oral İlaçlar	n	%
Olanzapin	85	38.0
Ketiapin	58	24.6
Amisülpinid	57	24.2
Aripiprazol	56	23.7
Risperidon	31	13.1
Paliperidon	21	8.9
Biperiden	89	37.7
Antidepresan	63	26.7
Duygudurum düzenleyici	61	25.8
Uzun Etkili Antipsikotikler		
Paliperidon	58	24.4
Zuklopentiksol	39	16.4
Risperidon	35	14.8
Flupentiksol	20	8.2
Haloperidol	14	5.9

Tablo 3. Antipsikotik kombinasyonlarının dağılımı

İlaç kombinasyonları	n	%
İKAP	51	21.6
BKAP	4	1.7
BKAP+İKAP	37	15.7
İKAP+İKAP	72	30.5
BKAP+BKAP	1	0.4
Klozapin+Antipsikotik	8	2.5
İki'den fazla antipsikotik	65	27.5

İKAP: İkinci kuşak antipsikotik;
BKAP: Birinci kuşak antipsikotik

kullanımı ve klozapin kullanım oranları ile ilgili bulgular literatür eşliğinde tartışılacak, gerekçeleri ve sonuçları anlaşılmasına çalışılacaktır.

Bu çalışmada tüm hastalar için %76.7, şizofreni hastaları için %77.3 olarak belirlenen çoklu antipsikotik kullanım oranının literatürde farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarda da yüksek olduğu görülmüştür. Buna göre şizofreni hastalarında iki antipsikotik ilacın birlikte kullanılma sıklığının %10-75 arasında değiştiği anlaşılmaktadır (15). Asya ülkelerinde yapılan kapsamlı bir araştırmada 15 ülkeden elde edilen verilerde şizofreni hastalarının ortalama %42.2 oranla çoklu antipsikotik kullandığı bulgusuna ulaşılmıştır (16). Ülkemizde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda çoklu antipsikotik kullanımı oldukça yüksek oranlarda (%40-75) bulunmuştur (8, 9, 10, 17, 18, 19). Çalışmamızdaki verilerin çoklu antipsikotik kullanımının yüksek olması açısından literatür ile benzer özellikler gösterdiği söylenebilir.

Tedavi algoritmalarının önerilerinde kısıtlı yer kaplamasına rağmen çoklu antipsikotik kullanımının ülkemizde ve dünyada bu denli yoğun olmasının nedenlerinin anlaşılması gerekmektedir. Araştırmalara bakıldığında klinisyenlerin çoklu antipsikotik tercih etme gerekçeleri; ilk basamak tedavilerin yeterli yanıt vermemesi, hızlı yanıt alma beklentisi, hastalık ciddiyeti, yüksek antipsikotik dozlarında ortaya çıkabilecek yan etkilerden kaçınma, ilaç geçiş sürecinde hastanın klinik durumunda meydana gelen düzelmelerin kaybedilmesi endişesi, alevlenme sırasında başlanan tedavilerin atak sonrasında da kesilmemesi, hastanın klozapini tolere edememesi, devam eden antipsikotikten yanıt alınmayınca klozapine veya farklı bir antipsikotige geçmek yerine hızla ekleme yapmak, ekonomik endişeler ve tedavi kılavuzlarının kullanımına şüpheci yaklaşımlar olarak sıralanmıştır (11,20,21,22,23,24,25). Ayrıca bir

Tablo 4. Tekli ve Çoklu Antipsikotik Kullanan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

	Tekli antipsikotik kullananlar (n=55)	Çoklu antipsikotik kullananlar (n=181)	p
Sosyodemografik ve klinik özellikler	n (%)	n (%)	
Cinsiyet/Kadın	33 (60.0)	80 (44.2)	0.04*
Çalışma durumu/Çalışan	9 (16.4)	38 (21.0)	0.451*
Aile öyküsü varlığı	5 (9.1)	29 (16)	0.2*
EKT öyküsü varlığı	6 (10.9)	58 (32)	0.002*
Klozapin kullanım öyküsü	2 (3.6)	18 (9.9)	0.141*
Depo antipsikotik kullanımı	14 (25.5)	139 (76.8)	<0.001*
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Yaş	46.11±1.89	39.78±0.91	0.003**
Hastalık başlangıç yaşı	32.24±1.83	25.66±0.68	0.001**
Hastanede yatış sayısı	0.87±0.96	1.69±2.06	0.017**
Son yatışın süresi	19.97±9.25	27.82±14.23	0.002**
	(n=32)	(n=123)	
KGİÖ Hastalık Şiddeti	3.18±0.14	3.73±0.7	<0.001**
KGİÖ Yan Etki Şiddeti	1.65±0.12	1.93±0.6	0.009**

*: Ki-kare test, **: Mann-Whitney U test. p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

araştırmada uzun süredir çalışan ve hasta yoğunluğu fazla merkezlerde çalışan klinisyenlerin daha fazla çoklu antipsikotik tercih ettiği dikkat çekmiştir (11). Çoklu antipsikotik kullanımının hasta ile ilişkili özellikleri olarak; genç yaş, psikotik belirtilerin şiddeti, geçmişte klozapin ve uzun etkili antipsikotik kullanım öyküsü ile sık poliklinik başvurusu gösterilmiştir (8,26). Ülkemizdeki bir araştırmada Toplum Ruh Sağlığı Merkezi tabibindeki şizofreni hastalarının çoklu antipsikotik kullanımı klinik şiddet (KGİÖ skoruna göre) ve uzun etkili antipsikotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (8). Çalışmamızın verilerine hasta özellikleri açısından bakıldığında; düşük yaş, düşük hastalık başlangıç yaşı, KGİÖ-hastalık şiddeti skoru, uzun etkili antipsikotik kullanımı ve EKT öyküsünün çoklu antipsikotik kullanan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızdaki klinisyen grubunu en az iki yıldır psikiyatri alanında çalışan, öğretim üyesi denetiminde hasta değerlendiren uzmanlık öğrencileri oluşturmaktadır.

Teorik olarak birçoğu birbirine yakın etki mekanizmaları olan antipsikotiklerin kombine kullanımının tek bir ilacın yüksek dozunu kullanmaya göre üstünlük sağlaması için rasyonel bir neden bulmak zordur (27). Güncel derlemeler antipsikotik kombinasyonları için etkinlik ve güvenlik çalışmalarının kanıt düzeylerinin yeterli olmadığına vurgu yapmaktadır. Bununla birlikte örneğin aripiprazol eklemesi gibi bazı kombinasyonların negatif belirtileri azaltmada kabul edilebilir ve yineleyen sonuçlar verdiği ifade edilmektedir (24). Yeterli kanıt olmamasına karşın

sık tercih edildiği anlaşılan çoklu antipsikotik kullanımının yol açtığı sonuçlar da gözden geçirilmelidir. Bu sonuçlar arasında farmakokinetik etkileşimler, artmış yan etki riski, tedavi yanıtı ve yan etkinin hangi ilaçla ilişkili olduğunun değerlendirilmesindeki zorluk, tedavi uyumunun bozulması, toplam antipsikotik doz yükünün artışı gösterilebilir (28, 29, 30). Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı hastalarda ilaç etkileşim riskinin tartışıldığı bir çalışmada en sık tercih edilen kombinasyon çalışmamızdakine benzer şekilde iki adet atipik antipsikotik olarak belirlenmiş, ilaç etkileşim riski taşıyan hastaların oranı %71.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma da bize çoklu ilaç kullanımında ilaç sayısı arttığında etkileşim riskinin öngörülmesi güç şekilde karmaşıklaşacağına işaret etmektedir (19). Verilerimizde görülen yüksek antipsikotik kullanım oranlarına göre çalışmamızdaki hasta grubunda da söz konusu etkileşimlerin karmaşık olabileceğini söyleyebiliriz. Hastalarda en sık görülen tıbbi eş tanıların diyabet ve hipertansiyon gibi antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilecek metabolik durumlar olduğu görülmektedir. Ancak ileride kısıtlılıklarda da söz edileceği gibi tıbbi kayıtların yetersizliğinden dolayı verilerimiz bu açıdan gerçeği yansıtmıyor olabilir.

Çoklu antipsikotik kullanımı ayrıca sağlık harcamalarının yükü açısından da ele alınmalıdır. Klinik takip çalışmaları taburculuk sonrasında çoklu antipsikotik kullanan hastaların tekli kullananlara göre daha fazla yineleyen hastane başvurularının olduğunu, daha uzun süre hastanede kalma ve yüksek tedavi harcamalarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (27). Bizim

çalışmamızda da çoklu antipsikotik kullanımı olan hastaların geçmiş yatış sayısı ve son yatışındaki ortalama hastanede kalma süresi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak bunun çoklu antipsikotik kullanan hastaların klinik durumu ile ilgili bir özellik mi yoksa yüksek ilaç kullanımının bir sonucu mu olduğu belirsizdir.

Çoklu antipsikotik kullanımının istenmeyen sonuçlarının yanı sıra mortalite riski ile ilişkili olmadığını gösteren çok sayıda geniş kapsamlı, toplum temelli çalışmalar da bulunmaktadır (27). Bir çalışmada çoklu antipsikotik kullanımında tedavi düzensizliği ve istenmeyen etkilerin tekli kullanım ile benzer olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca iki farklı derlemede çoklu antipsikotik kullanımında metabolik yan etkiler, ekstrapiramidal veya nörobilişsel belirtiler açısından farklılık bulunmamıştır (32, 33). Bu verilerin zaten yüksek oranlarda olan çoklu antipsikotik kullanımını teşvik edici olması açısından değilse de, güncel kılavuzların düzenlenmesi açısından dikkate alınması gerekmektedir.

Çalışmamızla ilgili tartışılması gereken diğer bulgu ise yaşam boyu klozapin kullanımı oranının %8.5 ve halen kullananların oranının % 6.3 olmasıdır. Klozapin iki farklı antipsikotik ilacın etkin doz ve sürede kullanılmasına karşın halen yeterli iyileşme sağlanamadığında tercih edilmesi önerilen bir ajandır. Bu iyileşmenin kriterlerinden biri çalışmamızda da kullanılan KGİÖ-Hastalık şiddetinin dördün altına düşmesidir. Çalışmada KGİÖ-Hastalık şiddeti ≥ 4 olan hastaların %50.4 oranında olduğu düşünüldüğünde klozapin tedavi oranının düşük olduğu söylenebilir. Tedaviye dirençli hastalarda çoklu antipsikotik kullanımı ile ilgili öneriler de çoğunlukla klozapin ile bir antipsikotik ilacın kombine edilmesi şeklindedir (27). Çoklu antipsikotik kullanımının çokluğuna karşılık klozapin kullanımından kaçınılması, klinik pratiğin bu önerilerle de uyumlu olmadığını göstermektedir. Klozapin tedavisiyle ilgili literatürdeki verilere bakıldığında da benzer kaçınmaların mevcut olduğu görülmektedir. Tedaviye dirençli şizofrenide altın standart olmasına karşın Türkiye'deki klozapin kullanım oranları %2-10 arasında kaldığı ifade edilmektedir. Öte yandan 2013-2014 yılı verilerinde Türkiye'de yazılan klozapin reçetelerinin oranı tüm antipsikotikler içinde

%2.3 iken (34); yakın zamanda yapılan bir çalışmada oral antipsikotik alan hastaların %15.46'sında klozapin kullanımının görülmesi bu oranların giderek artabileceğine dair fikir vermektedir (35). Yurtdışında yapılan bir çalışmada da psikiyatristlerin %64'ünün tedaviye dirençli şizofrenide klozapin monoterapisi yerine diğer antipsikotiklerin çoklu kullanımını tercih ettikleri belirtilmiştir (36). Kanıta dayalı tedavi kılavuzlarına rağmen klozapin tedavisine başlamada ortalama 29 aydan 5 yıla kadar gecikme olduğu ve gecikmenin tedavi yanıtını azalttığı belirtilmektedir (37). Araştırmalar bu gecikmenin hastalara ait özelliklerden çok klinisyenlerin tutumlarından kaynaklandığını göstermektedir (38). Hem çalışmamızdaki oranlarda hem de literatürde görülen klozapin tedavisinden kaçınmanın nedenlerinin de anlaşılması gerekir. Bunlardan en önemlisi düzenli kan sayımı takibini gerektiren agranülozitoz riskidir (39). Bunun dışında metabolik yan etkiler, kardiyak riskler, epileptik nöbet eşliğinin düşmesi yanında hipersalivasyon, sedasyon gibi hastanın günlük yaşamını etkileyen istenmeyen etkiler klinisyenlerin tercihlerini etkilemektedir (34). Çalışmamızın verilerinin elde edildiği dosyalarda klozapin tercih edilmeme gerekçeleri ve ilaç yan etkilerine dair düzenli tıbbi kayıtlar yer almamaktadır.

Klinisyenlerin antipsikotik reçeteleme pratiklerinin üzerinde yoğun çalışılması gereken bir konu olduğu anlaşılmaktadır. Çoklu antipsikotikten monoterapiye geçiş yapılan hastalarda hastalık şiddeti ve yan etkilerin değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında, monoterapiye geçişin olumsuz sonuçlarla karşılaşmadan güvenle yapılabileceği gösterilmiştir (40, 41, 42). Buna karşılık klinik pratikteki ihtiyaçlar göz önüne alındığında bazı kaçınılmaz durumlarda çoklu antipsikotik kullanımıyla ilgili kılavuzların standartlar üzerinde çalışması ve düzenlemeler yapması gerektiği belirtilmektedir (24). Çalışmamız da bu ihtiyaçları vurgulaması ve çoklu antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilecek özellikleri araştırması açısından önemlidir.

Geriye dönük inceleme şeklinde bir araştırma olması, hastane kayıtları ile ilgili yetersizliklerden dolayı sosyodemografik ve klinik özellikler ile hastalıkla ilgili ölçeklerde eksiklik olması, hastalık şiddetinin izlendiği tek ölçüğün KGİÖ olması bu

çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Kayıtların yetersizliği nedeniyle eş tanılar ile ilgili oranlar da gerçeği yansıtmayacak biçimde düşük bulunmuştur. Çoklu antipsikotik kullanımına yol açabilecek bir neden olarak psikiyatrik eş tanılar ve çoklu ilaç kullanımının bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek tıbbi eş tanılar, yan etkiler ile ilgili verilerin eksikliği önemli bir kısıtlılıktır. Ayrıca çalışma bir üniversite kliniğinin en az iki yıldır psikiyatri alanında çalışan uzmanlık öğrencilerinin öğretim üyesi denetiminde hasta değerlendirdiği bir izlem polikliniğinden toplanan veriler ile yapılmış olup devlet hastaneleri veya ruh sağlığı hastanelerine göre farklı nitelikte klinisyen ve hasta grubunu temsil ediyor olabilir. Ülkenin farklı bölgeleri ve kurumlarında, standart sosyodemografik ve klinik kayıtları içeren geniş kapsamlı çalışmalara ve bu çalışmalardan elde edilecek bulguların ışığında klinik pratiğe yönelik güncel önerilere ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları çoklu antipsikotik kullanımının literatürle benzer şekilde kılavuzların önerilerinin çok üzerinde olduğunu

göstermektedir. Ayrıca kanıta dayalı birçok veri olmasına karşın klozapin kullanımının beklenenden düşük olduğu anlaşılmaktadır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada toplum ruh sağlığı merkezindeki bir yıllık izlem sonucunda çoklu ilaç kullanımında ve toplam antipsikotik dozunda değişim saptanmamıştır (43). Bu tür değişikliklerin yalnızca klinisyenlerin pratiklerine öneriler sunarak yapılamayacağı, geniş kapsamlı düzenlemeler ve müdahalelere ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Bununla ilgili şizofreni hastalarının yoğun olarak takip edildiği ruh sağlığı hastaneleri, toplum ruh sağlığı merkezleri, bakım merkezleri gibi kurumlardan geniş kapsamlı verilerin toplanarak klinisyenlerin ihtiyaçlarının ve endişelerinin anlaşılması, ortak çözüm yöntemlerinin ve algoritmaların geliştirilmesi etkinlik, güvenilirlik ve sağlık maliyetleri açısından oldukça önemli ve öncelikli bir gereksinimdir.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Şahabettin Çetin, Denizli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Denizli, Türkiye
sahabettincetin@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Atbaşoğlu C. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Ulusoy-Kaymak S. (Ed) 2. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 73.
2. Görmez A, Kurtulmuş A, Tuncer C, Çıtak S. Prescribing trends in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2017; 27:4, 419-426.
3. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley, The South London And Maudsley NHS Foundation Trust Oxleas NHS Foundation Trust Prescribing Guidelines. Tenth ed., London: Informa Healthcare, 2009.
4. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project. Antipsychotic algorithm for.
5. Üçok A, Soygür H. Şizofreni Tedavi Kılavuzu. 2. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
6. Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1083-1093.
7. Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; 76:499-507.
8. Yazıcı E, Cilli AS, Yazıcı AB, Baysan H, Ince M, Bosgelmez S, Bilgic S, Aslan B, Erol A. Antipsychotic Use Pattern in Schizophrenia Outpatients: Correlates of Polypharmacy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2017; 13:92-103.
9. Ersan EE, Yildiz M. Antipsychotic Use Pattern in People with Psychotic Disorder Living in Board and Care Facilities. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52: 145-50.
10. Ceylan D, Yeşilyurt S, Akdede BB, Sayın Z, Alptekin K. Şizofreni tedavisinde çoklu antipsikotik kullanımının belirtiler, yan etkiler ve yaşam niteliği ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016; 17:433-441.
11. Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshanskiy V, Kishimoto T, Kane JM. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res.* 2011; 131: 58-62.
12. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Donà S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 305-309.
13. Rupnow MFT, Greenspan A, Gharabawi GM, Kosik-Gonzalez C, Zhu Y, Stahl SM. Incidence and costs of polypharmacy: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2815-2822.
14. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007; 4: 28-37.

15. Längle G, Steinert T, Weiser P, Schepp W, Jaeger S, Pfiffner C, Frasch K, Eschweiler GW, Messer T, Croissant D, Becker T, Kilian R. Effects of polypharmacy on outcome in patients with schizophrenia in routine psychiatric treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 125: 372-81.
16. Yang SY, Chen LY, Najooan E, Kallivayalil RA, Viboonma K, Jamaluddin R, Javed A, Hoa DTQ, Iida H, Sim K, Swe T, He YL, Park Y, Ahmed HU, De Alwis A, Chiu HF, Sartorius N, Tan CH, Chong MY, Shinfuku N, Lin SK. Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries: Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:572-579.
17. Özalmete ÖA, Ceylan ME, Özalmete EO, Sevim ME. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenic inpatients. *Arch Neuropsychiatr* 2010; 47:23-28.
18. Yenilmez Ç, Güleç G, Büyükkınacı A, Dayı A, Turgut H, Tekin-Uludağ Y, Akbaba S. Bir Üniversite Hastanesinde Yatarak Tedavi Gören Hastalarda Çoklu İlaç Kullanımı: Geriye Dönük Bir Çalışma. *Dusunen Adam* 2012; 25: 42-50.
19. Balci-Sengul MC, Karadağ F, Sengul C, Karakulah K, Kalkanci O, Herken H. Risk of Psychotropic Drug Interactions in Real World Settings: a Pilot Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2014; 24:3, 235-247.
20. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberly L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 55-59.
21. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs* 2011; 25: 383-399.
22. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005; 187:243-247.
23. Kishimoto T, Watanabe K, Uchida H, Mimura M, Kane JM, Correl CU. Antipsychotic polypharmacy: a Japanese survey of prescribers' attitudes and rationales. *Psychiatry Res* 2013; 209: 406-411.
24. Lin CH, Wang FC, Lin SC, Huang YH, Chen CC, Lane HY. Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 267-274.
25. Malandain L, Thibaut F, Grimaldi-Bensouda L, Falissard B, Abenhaim L, Nordon C. Correlates and predictors of antipsychotic drug polypharmacy in real-life settings: results from a nationwide cohort study. *Schizophr Res* 2018; 192: 213-218.
26. Kadra G, Stewart R, Shetty H, Downs J, MacCabe JH, Taylor D, Hayes RD. Predictors of long-term (≥ 6 months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare. *Schizophr Res* 2016;174:106-112.
27. Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126:183-192.
28. Barbui C, Biancosino B, Esposito E, Marmai L, Dona S, Grassi L. Factors associated with antipsychotic dosing in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 221-225.
29. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004;161:700-706.
30. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84:90-99.
31. Galling B, Roldan A, Rietschel L, Hagi K, Walyzada F, Zheng W, Cao XL, Xiang YT, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 591-612.
32. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, Moran P. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry* 2018; 18:275.
33. Matsui K, Tokumasu T, Takekita Y, Inada K, Kanazawa T, Kishimoto T, Takasu S, Tani H, Tarutani S, Hashimoto N, Yamada H, Yamanouchi Y, Takeuchi H. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2019; 209:50-57.
34. Çetin M, Köse S. Klozapin ile tedavilerde karşı güncellenmiş klozapin ile tedavi kılavuzu. *Journal of Mood Disorders* 2016; 6: 242-255.
35. Şafak Y, Bulut S, Karadağ H, Orsel S. Psikotik bozukluk tanımlı hastalarda uzun etkili, oral ve kombinasyon antipsikotik tedavilerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2020; 23: 72-82.
36. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry* 2003;182:505-8.
37. Üçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, Salaj A, Öztürk M, Tabak Ö, Durak R. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30(5):290-5.
38. Thien K, O'Donoghue B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:18-23.
39. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique effects of clozapine: a pharmacological perspective. *Adv Pharmacol* 2018; 82:137-162.
40. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH; Schizophrenia Trials Network. Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry* 2011; 168:702-708.
41. Borlido C, Remington G, Graff-Guerrero A, Arenovich T, Hazra M, Wong A, Daskalakis ZJ, Mamo DC. Switching from 2 antipsychotics to 1 antipsychotic in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e14-e20.
42. Mace S, Taylor D. Reducing the rates of prescribing high-dose antipsychotics and polypharmacy on psychiatric inpatient and intensive care units: results of a 6-year quality improvement programme. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:4-12.
46. Constantine RJ, Andel R, McPherson M, Tandon R. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2015;166:194-200.
43. Tabo A, Aydın E, Karamustafaloğlu O, Yumrukçal H, Uzun E, Ülgen C. Bir toplum ruh sağlığı merkezinin antipsikotik polifarmasisi üzerine etkisi: Şizofreni hastalarının 12 aylık izlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016;17: 292-299.