
BIYOLOJİK TEDAVİLER

Prof. Dr. Alaattin Duran

**DOPAMİN RESEPTÖR
ANTAGONİSTLERİ
(TİPİK ANTİPSİKOTİK
İLAÇLAR)
Nöroleptikler**

-
- 1990'dan önce klasik antipsikotik (*tipik antipsikotik*) ilaçlar, psikoz tedavisi için kullanılan spesifik ilaçlardı.
 - Bununla beraber önemli sınırlamalara da sahiptirler: etkinliklerini önemli şekilde sınırlayan akut ve kronik nörolojik semptomlara da sebep olabilirler; psikotik hastaların önemli bir kısmı için etkisiz ya da sadece kısmen etkilidirler.
 - Tipik antipsikotiklere terapötik cevabın, D2 reseptörlerindeki antagonizmleri ile ilgili olduğu düşünülmüştür.
 - Bu sebepten bu grup ilaçlara dopamin reseptör antagonistleri denmektedir.
-

-
- İlk defa 1950'lerin başlarında bir antihistaminik olduğu düşünülerek denenen klorpromazinin tesadüfen antipsikotik olduğu anlaşılmış ve klorpromazine modern psikofarmakoloji çağı başlamıştır.
 - Klorpromazin hızla kullanıma girmiş ve o zamana kadar kullanılan ilaçlar süratle bırakılmaya başlanmış, hatta akıl hastanelerinin boşalmasına sebep olmuştur.
 - Bu gelişme ile şizofreni ve başka hastalıkları olan psikotik hastaların hastanede kalış süreleri hızla azalmaya başlamıştır.
 - Yeni ilaçlar olan serotonin dopamine antagonistlerinin (SDA'lar) kullanılmaya başlaması, dopamin reseptör antagonistleri alan hastaların oranını azalmasına rağmen tipik antipsikotik ilaçlar, psikoz tedavisi için önemli olmaya devam etmektedir.
 - SDA'lar oldukça pahalı ilaçlardır.
-

-
- Klorpromazini, **perfenazin ve flufenazin** gibi başka fenotiyazinlerin bulunması izlemiştir.
 - 1958'de butirofenon olan **haloperidol** ve İlk tiyoksanten antipsikotikler bulunmuştur.
 - Bu ilaçların hepsi **etkinlikte benzerdirler ve sadece yan etki profillerinde farklılaşmaktaydılar.**
 - İlk uzun etkili antipsikotik **flufenazin enantat** 1960'ların başlarında kullanıma girmesi ile alternatif bir uygulama başlamıştır.
 - DRA'opamin reseptör antagonistleri **nöroleptikler**, **antipsikotikler** ve **major trankilizanlar** gibi isimlerle anılırlar.
 - Nöroleptik** terimi bu ilaçların önemli nörolojik yan etkileri olması yüzünden verilmiştir.
 - Major trankilizan** terimi ise bu ilaçlar ile ilgili olan sakinlik veya rahatlatıcı özelliği göstermektedir.
 - Bu ilaçlar **düşük, orta ve yüksek potensli** olarak da sınıflanmaktadır.
-

Fenotiyazinler

- 3 halkadan oluşurlar ve ortadaki halka 6'lıdır. Aktivitesindeki değişiklikler 2. ve 10. pozisyonlardaki değişikliklerle sağlanabilir. Genelde 10. Pozisyondaki değişikliklerle 3 sınıfa ayrılırlar.
1. **Alifatik sınıf:** (*Klorpromazin* [Largactil]) D2 reseptörlerindeki etkileri daha düşüktür. Antikolinergik ve hipotansif etkilere sahiptir ve sedatif etkileri de yüksektir.
 2. **Piperidin sınıfı:** (*Tiyoridazin* [Melleril], *mezoridazin* [Lidanil]) Yan zincirindeki 3. karbon ve bazik nitrojen bir piperidin halka içindedir. Bu gruptaki ilaçların etkileri alifatik grubuna benzerdir. Sadece D2 reseptörlerindeki etkileri biraz daha azdır.
 3. **Piperazin sınıfı:** (*Trifluoperazin* [Stilizan], *flufenazin* [Prolixin]) Yan zincirinde piperazin halkası vardır. Antimuskarinik ve otonom sinir sistemi etkileri daha azdır. D2 reseptör affiniteleri alifatik ve piperazin grubuna oranla daha fazladır. Bunun sonucunda ekstrapiramidal sistem yan etkileri daha fazla görülür.

Tiyoksantenler

- Benzer 3 halkalı bir yapı ile fenotiyazinlere benzerler. Orta halkadaki N atomu yerinde bir karbon atomu vardır.
- **Klorprotiksen**, düşük potensli alifatik bir tiyoksantendir. Amerikada en çok kullanılan üyesi olan tiyotiksenin 10. pozisyonunda piperazin vardır. Amerika dışında çok kullanılan **klopentiksol** ve **flupentiksol** ise piperazin yan zincire sahiptir.

Butirofenonlar:

- Fenil halkası karbonil grubuna, o da 3-karbonlu zincirle üçüncül amino grubuna bağlıdır. Klinikte kullanımı olan çoğu butirofenon grubu ilacın 3-amino grubuna bağlı bir piperidin halkası vardır.
- **Bu sınıftaki ilaçlar güçlü D2 antagonistleridir.** Antikolinergik ve otonom etkileri sınırlıdır. **Haloperidol** bu grubu temsil eden ve en sık kullanılan ilaçtır.

Dibenzoksazepinler

•7'li orta halkayla 3-halkalı zincirden oluşur. *Loksapin*, Amerika'da bu gruptan kullanımı olan tek ilaçtır. Bir **dibenzodiazepin** olan *klozapin*in loksapinden farkı orta halkada oksijen yerine azot atomu bulunması ve yan zincirlerindeki farklılıklardır.

Dihidroindoller

•Dihidroindoller yapısal olarak serotonin, melatonin ve dimetiltriptamin gibi indol hallüsinojenler ile ilişkilidirler. ABD'de mevcut tek dihidroindol *molindon*dur.

Diğer antipsikotik sınıflar

•**Difenilbutilpiperidinler** yapı olarak butirofenonlara benzerler. Bu gruba dahil olan *pimozid*, Amerikada Tourette hastalığı için onaylanmıştır. Ama başka ülkelerde antipsikotik olarak da kullanılmaktadır. Avrupada *fluspirilen* ve *penfluridol* gibi bu sınıfın diğer ilaçları da antipsikotik olarak kullanılmaktadır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

- Bütün klasik antipsikotiklerin özelliği dopamin reseptörlerine, özellikle D2'ye olan yüksek affiniteleridir.
- Tüm nöroleptikler dopamin (DA) reseptör (özellikle D2) antagonistleridir.
- Dopaminerjik sistemdeki bir anormalitenin hastalığın patolojisinin temelini oluşturabildiği ileri sürölmektedir.
- Dopamini artıran hastalıklar veya ilaçlar pozitif psikotik semptomları artırır veya oluşturur.
- Dopamini azaltan ilaçlar ise pozitif semptomları azaltır veya durdurur. Örneğin amfetamin ve kokain gibi stimölan droglar dopamini salarlar ve tekrarlayıcı şekilde verildiklerinde şizofreniden ayırtedilemeyen paranoid bir psikoza sebep olabilirler.
- Oluşan pozitif semptomların mezolimbik dopamin yolundaki aşırı dopamine aktivitesi olduğuna inanılmaktadır.

Beyinde dopaminerjik sistemin dört anatomik bölümü (dopamin yolu) tanımlanmıştır:

- 1. Mezo limbik dopamin yolu** (Orta beyin ventral tegmental alanından limbik alanlara projekte olan yol)
- 2. Mezo kortikal dopamin yolu** (ventral tegmental alandan neokortekse ve en yoğun şekilde de prefrontal kortekse projekte olur. Bu yol şizofreninin negatif semptomları ile ilgili olabilir. *Prefrontal korteks* motivasyon, planlama, davranışın temporal organizasyonu, dikkat ve sosyal davranış ile ilgilidir. Şizofrenide negatif semptomlardan sorumlu olan ve antipsikotiklere etkili şekilde cevap vermeyen *prefrontal alanda bir aktivite azalmasından* söz edilmektedir).
- 3. Nigrostriatal dopamin yolu** (Substantia nigradan putamen ve kaudat nukleusa projekte olur ve motor davranış ile ilgilidir. Dopamin reseptörlerinin, bu dopamin sisteminin postsinaptik projeksiyonlarında blokajı ile (distoni, akatizi, parkinsonizm ve tardiv diskinezi gibi) *ekstrapiramidal reaksiyonlar* meydana gelebilmektedir. Bu, dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotik drogların "*nöroleptik*" olarak isimlendirilmesine yol açmıştır).
- 4. Tuberoinfundibuler dopamin sistemi** (Hipotalamusun arkuat nukleusundan hipofiz sapına projekte olan ve prolaktin sekresyonunu kontrol eden yoldur. Bu yoldaki dopamin reseptörleri bloke edildiklerinde, prolaktin düzeyleri artmakta ve endokrin yan etkiler meydana gelebilmektedir).

Farmakokinetikler: Bütün antipsikotiklerin oral veya parenteral yoldan emilimleri iyidir. Oral alımda absorpsiyon daha değişkendir. Klinik etkiler 15-30 dakika içinde görölmeye başlar. Oral yoldan en yüksek serum düzeyine ulaşma 1-4 saatte gerçekleşir. Sabit düzeye ise 4-7 günde ulaşılır. Yarı ömürleri yaklaşık 24 saattir.

Dağılım: Antipsikotikler lipofilik oldukları için yağ, akciğerler ve beyin gibi dokularda birikme eğilimindedirler. Antipsikotiklerin beyin konsantrasyonları, plazmadakine göre önemli şekilde daha yüksektir. Çoğu dopamin reseptör antagonisti proteine bağlanır.

Metabolizme ve eliminasyon: Antipsikotiklerin metabolizmalarının büyük bir kısmı karaciğerde glukuronik asit ile konjugasyon, hidroksilasyon, oksidasyon, demetilasyon ve sulfoksid oluşumu ile olur. Çoğu antipsikotik, sitokrom P450 (CYP) 2D6 ve CYP 3A izoenzimleri tarafından metabolize edilir. DRA'ların sistemik klirensi, yüksek bir hepatik boşaltım (extraction) oranından dolayı yüksektir. Sonuç olarak sadece çok az miktarda metabolize olmamış ilaç böbreklerden boşaltılır.

ENDİKASYONLAR

- Antipsikotik ilaçlar hemen hemen bütün medikal ve psikiyatrik kökenli psikozlarda etkilidirler.** (Antişizofrenik olmaktan çok antipsikotiktirler. Etkileri nörolojik yan etkiler yüzünden kısıtlanır).
- Şizofreni ve şizoaffektif bozuklukda akut psikotik ataklar** (Antipsikotikler şizofreninin hemen hemen bütün semptomlarını tedavi etmede etkilidirler. *Pozitif semptomlar, negatif semptomlardan* daha fazla düzeltirler).
- Şizofrenide idame tedavisi** (Şizofrenik hastalarda bir psikotik ataktan sonra verilen antipsikotiklerin yeniden atak geçirme sıklığını azalttığı görülmüştür).
- Mani:** (Dopamin reseptör antagonistleri manide eksitasyonu ve psikotik semptomları azaltmada etkilidir. Lityum ya da bir başka antimanik ilaç etkisi başlayınca antipsikotiğin dozu azaltılır ve sonunda kesilir).
- Psikotik semptomları olan depresyon** (Özellikle hezeyanları olan depresyon hastaları, bir antidepressan ilaca bir antipsikotik eklendiğinde daha hızlı bir düzelme gösterirler).
- Hezeyanlı bozukluk (paranoya)**
- Diğer endikasyonlar** (Borderline kişilik bozukluğu, madde ile oluşmuş psikotik bozukluk, delirium ve demans, medikal durumdan dolayı mental bozukluklar, erken başlangıçlı şizofreni, yaygın gelişimsel bozukluk, impuls kontrol bozuklukları, Tourette bozukluğu, Huntington hastalığı, bulantı- kusmaları ve hıçkırıkları olan hastalarda da kullanılabilirler).

YAN ETKİLER

- **Nörolojik yan etkiler:** DRA'ların en ciddi yan etkileri nörolojiktir ve geniş şekilde de ekstrapiramidal sisteme hastır. **Ekstrapiramidal yan etkiler**, tedavinin ilk günleri ya da haftaları içinde ortaya çıkan **akut etkiler** ve aylar ya da yıllar boyunca ilaçları aldıktan sonra ortaya çıkan **kronik etkiler** şeklinde ayrılırlar.
- **Dopamin Reseptör Antagonistlerinin Nörolojik Yan Etkileri**
 - A- Akut ekstrapiramidal sendromlar**
 - 1- Akatizi
 - 2- Akut distoni
 - 3- Parkinsonizm
 - B- Kronik ekstrapiramidal sendromlar**
 - 1- Tardiv diskinezi
 - 2- Perioral tremor

AKUT EKSTRAPİRAMİDAL SENDROMLAR

- **Akut distoni** (Ani başlangıçlı, bazen garip kas kasılmaları şeklinde görülen ve çoğunlukla baş ve boyun kaslarını tutan bir durumdur. Gövde ve alt ekstremitelerde distonileri de görülebilir. Distoniler, özellikle ani başladıklarında, DRA'ların en korkutucu yan etkisi olarak yaşanabilirler. İlaçla oluşmuş distonilerin %10'u, ilaç tedavisinin ilk saatleri sırasında ve %90'ı ilk üç gün içinde ortaya çıkar. Distoninin yaygın tipleri: *tortikolis*, *okulojirik kriz*, *makroglossi* ve *dilin dışarı çıkması*, ve nadiren *opistotonus* ve *laringeal distoniler*. Genç hastalar, özellikle genç erkekler, akut distoni geliştirmeye daha eğilimlidirler. Akut durumlarda en fazla kullanılan ilaç *biperiden* (*Akineton*)'dur ve İV şekilde yapılabilir).
- **Akatizi** (En sık görülen ve en rahatsız edici EPS akatizidir ve hasta tarafından subjektif bir huzursuzluk hissi olarak tanımlanır. Ciddi akatizi yaşayan hastalar sıklıkla devamlı şekilde gezinirler, oturamaz, hareketsiz kalamaz ve ayaklarını oturdukları yerde huzursuz şekilde hareket ettirirler. Bazen ise ciddi akatizi, *agressif* ve *intihara yönelik davranışlarla* sonuçlanabilir. Akatizi, antipsikotik tedavinin ikinci ya da üçüncü gününde ortaya çıkabilir. Fakat daha sıklıkla *başlangıç beş günden sonradır*. Antikolinerjikler sıklıkla kullanılırlar. *Propranolol*'un (*Dideral*) akatizi tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Başka alternatif ilaçlar *klonazepam* (*Rivotril*) gibi benzodiazepinleri, dopamine salıcı bir ilaç olan *amantadini* ve *klonidini* içerir.
- **Parkinsonizm** (Tedavinin ilk 5-30 günü sırasında ortaya çıkar ve doz düşürülünceye veya ilacın kullanımı kesilinceye kadar devam edebilir. İlaçla oluşmuş parkinsonizmin ilk bulgusu azalmış kol sallama veya azalmış yüz ifadesi olabilir. Parkinsonizmi olan hastalarda ayrıca akinezi de görülebilir. Burada hareketi başlatmada güçlük vardır. İlaçla oluşmuş parkinsonizmin risk faktörleri artan yaş, doz, bir parkinsonizm hikayesi ve (vasküler gibi) altta yatan bazal ganglion hasarını içerir).

KRONİK EKSTRAPİRAMİDAL SENDROMLAR

- **Tardiv diskinezi** (Uzun süre -en az üç ay- antipsikotik tedaviden dolayı ortaya çıkabilen uzun süreli bir hareket bozukluğudur. (Dudak şapırdatma, emme ve dudak büzüştürme gibi) **ağız ve dil hareketleri ve yüz buruşturmaları** (grimaslar) görülebilir. TD'de görülen hareketler hasta uyarıldığında ve hareketlendiğinde artar ve hasta rahatladığında ve dinlenme durumunda azalır. Uyku sırasında görülmezler. Antipsikotiklerle 1 yıldan fazla tedavi edilen hastaların en az **%10-20'sinde** TD görülür. TD **kadınlarda, 50 yaşın üzerinde olanlarda, affektif bozukluğu olanlarda ve yüksek dozda antipsikotik kullananlarda** artmıştır. Birçok vakada progressif seyir izlenmektedir. Buna rağmen **geriye dönüşü zor** olabilen bu tablo için, antipsikotiklerin uygun kullanımı ve dozajı ile önleme esastır. En düşük etkili dozu kullanmanın, TD riskini en aza indirdiği ileri sürülmüştür. Hiçbir **kesin tedavi mevcut değildir**. 6 aydan fazla dopamine reseptör antagonistleri alan şizofrenili tüm hastaların TD açısından düzenli, sistematik değerlendirilmesi gereklidir. **Klozapinle tedavi** edildiğinde semptomlarda azalma gösterilmiştir. Yeni başlayanlar ve 40 yaşından önce başlayanlarda **düzelme mümkündür**. Bu remisyonun gelişmesi ayları ya da daha uzun zamanı alabilir. Şizofrenide olduğu gibi, uzun dönemler boyunca antipsikotikler kullanıldığında, özellikle TD de dahil, ilaç tedavisinin risklerini ve faydalarını hastalara ve ailelere anlatmak çok önemlidir.
- **Perioral Tremor**: Bu, ilaç tedavisinin aylar ya da yılları sonrası ortaya çıkan dopamin reseptör antagonistlerinin seyrek bir yan etkisidir. Ağızın tuhaf tremorları, bu duruma "**tavşan sendromu**" denmesine yol açmıştır.

NÖROLEPTİK MALİN SENDROM (NMS)

- Nöroleptik malin sendrom, DRA'lerinin seyrek fakat **fatal olabilen** bir komplikasyonudur.
- Bu sendromun klinik özellikleri **1-** hipertermi; **2-** ciddi kas rijiditesi; **3-** hipertermi, taşikardi, kan basıncı artışı, taşipne ve aşırı terlemeyi içeren otonomik instabilite; ve **4-** değişen bilinç düzeyini kapsamaktadır.
- Bu semptomlara **CPK** ve **aldolaz yükselmeleri** eşlik eder. Karaciğer transaminaz yükselmeleri, lökositoz, myoglobinemi ve myoglobinüri daha seyrek görülür.
- Akut renal yetersizlik de meydana gelebilir. Ciddi vakalarda **mortalitenin %20-30** olabildiği bildirilmiştir.
- Bu sendrom erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla ve özellikle genç hastalarda daha sıktır. **Bromokriptin** gibi dopamin agonistleri, **dantrolen** veya **benzodiazepinler** verilebilir. alınmalıdır. Önceden NMS'a sahip olan hastalar için düşük potensli ilaçlar tercih edilebilir.

SEDASYON

- Antipsikotik ilaçların sık rastlanan yan etkilerindedir. **Histaminerjik blokajdan** dolayı olduğu

ANTİKOLİNERJİK ETKİLER

- Antipsikotikler, **muskarinik asetilkolin** reseptörlerini bloke ederek merkezi ve periferik antikolinergik yan etkilere sebep olurlar.
- Periferik olanlar** ağız kuruluğu, kabızlık, midriazisten dolayı bulanık görme ve idrar retansiyonunu içermektedir. Dar açılı glokomu olan hastalar, hastalığın kötüleşmesini yaşayabilirler.
- Merkezi antikolinergik toksisite** terapötik dozlarda tek başına kullanılan antipsikotik ile nadir de olsa ortaya çıkabilmektedir. **Toksik sendrom** ajitasyon ve şuur bulanıklaşması, taşikardi, idrar retansiyonu, ateş ve midriazisle karakterizedir. Tedavi için İM veya İV fizostigmin salisilat verilir.

ENDOKRİN ETKİLER

- Prolaktin konsantrasyonu dopaminin inhibitör kontrolü altında olduğu için, DRA'lar dolaşan prolaktin konsantrasyonlarını artırır.
- Kadınlarda prolaktin konsantrasyonu artışı meme büyümesi, galaktore, ve anovulatuvar siklüsler ve infertilite, düzensiz menslere ya da bariz amenoreye yol açabilir.
- DRA ile ilgili prolaktin konsantrasyon artışı, erkeklerde testesteronu da baskılayabilir ve bunun sonucunda impotans görülür. Kadınlarda ayrıca libido azalması ve anorgazmi de görülebilir.
- Bazı hastalar birkaç hafta sonra bu ilaçların prolaktini yükseltici etkisine tolerans geliştirirler. Antipsikotiklerin otonom sistem üzerindeki yan etkileri yüzünden erkeklerde ejakülasyon ve ereksiyon sorunları görülebilir.

•**Kardiyak Yan Etkiler** (Klorpromazin veya tiyoridazin gibi düşük potensli antipsikotik ilaçlar, QT ve PR intervallerinin uzaması, T dalgalarının düzleşmesi ve ST segmentinin depresyonu gibi EKG anormaliteleri meydana getirebilirler. Tiyoridazin malin aritmiler meydana getirebilir.

•**Ortostatik (Postural) Hipotansiyon** (Düşük potensli dopamin reseptör antagonistleri sık ortostatik hipotansiyona sebep olabilirler. Alfa-adrenerjik blokajdan dolayı ortaya çıkar. Bu yan etki, baygınlıklar ve düşmeler ile sonuçlandığında tehlikeli olabilir. Özellikle klorpromazinin İM enjeksiyonlarında dikkatli olunmalıdır. Hem yaşlı hastalar hem de denge bozukluğu olan kişilerde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Ortostazis, tedavinin ilk birkaç gününde çok ciddi olabilir ve genellikle bu etkiye tolerans gelişir. Uygun olduğunda hastalar, bu yan etkiler açısından uyarılmalı ve uyandıklarında yatak üzerinde oturmaları, birkaç dakika beklemeleri, sonra yavaşça ayağa kalkmaları ve baygınlık hissederseniz oturmaları ya da uzanmaları anlatılmalıdır. Bazı hastalar çoraplardan, volüm artışından veya pressör ajanlardan faydalanabilirler).

•**Sarılık** (Bunlar nadir görülen bir durumdur. Geçmişte klorpromazin tedavi ile en yaygın şekilde ilgili olan ciddi bir durum obstrüktif veya kolestatik sarılıktır ve seyrek görülmektedir. Başka fenotiyazinlerle de gelişebilir. Sarılık, tedavinin genellikle ilk beş haftasında ortaya çıkar ve ilacın kesilmesi ile düzelir).

•**Hematolojik Etkiler** (Agranülositoz, dopamin reseptör antagonistleri ile nadirdir ve 10000 vakadan 1'inden daha azında ortaya çıkar. Trombositopeni ve pansitopeni de ortaya çıkabilir).

•**Deri Etkileri** (Tedavinin ilk haftaları sırasında görülen deri ile ilgili reaksiyonlar **ürtiker, makulopapular, peteşiel ve ödömatöz reaksiyonları** içerir. Bu reaksiyonlar genellikle ilaç kullanımı kesildiğinde düzelir ve bazen ilaç kullanımı devam ettiğinde bile görülmez. Düşük-potensli dopamin reseptör antagonistlerini (özellikle klorpromazin) alan hastalar, ciddi güneş yanığı ya da döküntüden ibaret olan **ışığa duyarlılık reaksiyonları** geliştirebilirler. Düşük-potensli DRA'ları, özellikle klorpromazin, yüz ve boyun gibi güneş ışığına maruz kalan deri alanlarında **mavi-gri, metalik renk** geliştirirler).

•**Göz Etkileri** (Klorpromazinle uzun süreli tedavi alan hastalar ön lens ve arka korneada **granüllü depositler** geliştirebilirler. Bir başka ilaca geçme genellikle durumda düzelme sağlar. **Yüksek doz tiyoridazin** –günde 800 mg üzerinde-, ciddi görme bozulması ve körlüğe yol açabilen, retinal pigmentasyona sebep olur. Üstelik bu durum tiyoridazin tedavi kesildiğinde düzelmeyebilir.

•**Seksüel Etkiler** (DRA'lar hem erkeklerde hem de kadınlarda seksüel fonksiyon üzerinde önemli etkilere sahip olabilirler. Erkeklerde **libidoyu azaltabilir ve ejakülatör ve erektil disfonksiyonlara** sebep olabilir. Antipsikotik alan erkeklerin %23-54'ünde erektil disfonksiyonun ortaya çıktığı ifade edilmektedir ve bu durum **erkeklerde ilaç uyumsuzluğunun** önemli bir sebebi olabilir. DRA'ları alan kadınlar **libido azalması, anorgazmi ve kayganlık (lubrication) azalması** yaşayabilirler).

•**Gebelik** (DRA'lar plasentadan geçmelerine rağmen bu ilaçların konjenital malformasyona yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. Normalde %2'lik bir insidansı olan konjenital anomalilerin antipsikotiklerle insidansı sadece %2.4'e yükselmiştir. Yüksek potensli antipsikotiklerin fetus için riski artırmamaktadır. İlk trimester'de mümkünse antipsikotik ilaçları kesmeye çalışır.

•**Süt verme** (Antipsikotikler süt ile salgılandıkları için, bu ilaçları kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir).

•**Nöbet Eşiğı** (Antipsikotikler nöbet eşiğini düşürürler ve nöbet riskini artırır. Bu ilaçlar epilepsili hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu yan etki daha çok düşük potensli ilaçlarla görülür. Bu yüzden yüksek potensli DRA'lar nöbete eğilimli kişilerde tercih edilebilir).

•**Aşırı Doz** (DRA'lar ile aşırı dozlar, genellikle onların olağan yan etkilerinde artma ile karakterizedir. Böylece yüksek potensli ilaçlar, hipotansiyon ve sedasyon kadar distonileri ve rijiditeyi de içeren, ciddi ekstrapiramidal yan etkiler oluşturabilirler. Düşük potensli ilaçların, MSS depresyonu, sedasyon, antikolinergik etkiler ve hipotansiyon ile ilgili olmaları daha muhtemeldir. Klinik tabloda aynı zamanda ajitasyon, huzursuzluk, konvülsiyonlar, ateş, ağzı kuruluğu ve ileus gibi otonomik reaksiyonlar, EKG değişiklikleri ve kardiyak aritmiler görülebilir. DRA'lar ile ciddi aşırı dozlarda pupiller midriyatiktir, derin tendon refleksi azalır ve arefleksi ortaya çıkabilir, taşikardi ve hipotansiyon mevcuttur, ve EEG diffüz yavaşlama ve düşük voltaj gösterir. Bu tablo, respirator depresyon ve hipotansiyon ile, delirium ve komaya ilerleyebilir).

•**Tolerans, Bağımlılık ve Kesilme Semptomları** (DRA'ların sedatif, antikolinergik, hipotansif ve bazı başka etkilerine bir miktar tolerans gelişmektedir. Antipsikotik etkilerine tolerans gelişmez. DRA'lar, reseptör antagonistleri almayı durduran çoğu hasta kesilme semptomları göstermemektedir. Sonuç olarak çoğu hasta güçlük yaşamaksızın bu ilaçların kullanımını bırakabilir. Düşük-potensli DRA'ların hızlı kesilmesi, onların antikolinergik etkileri ile ilişkili semptomları doğurabilir. Yüksek potensli DRA'ları almayı durduran çoğu hasta kesilme semptomları göstermemektedir. Bu gözlemler, düşük potensli ilaçlardan kesilmenin, 1-2 hafta boyunca ya da daha uzun süre tedrici olarak yapılması gerektiğini göstermektedir).

•**İlaç Etkileşimleri** (DRA'lar, aynı sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilen ilaçlarla klinik olarak önemli etkileşimlere sahip olabilirler. Özellikle fluoksetin ve paroksetin gibi bazı SSRI'lar, CYP 2D6'nın potent inhibitörleri oldukları için DRA'ların plazma konsantrasyonunu artırabilir. Trisiklik ve tetrasiklik ilaçlar, β -adrenerjik reseptör antagonistleri ve simetidin gibi CYP 2D6 için substratlar olan başka ilaçlar da antipsikotik plazma konsantrasyonlarını artırabilirler. Özellikle fenitoin, karbamazepin ve barbituratlar gibi başka ilaçlar, DRA'ların metabolizmasını artırarak antipsikotik plazma düzeylerini düşürebilirler. Karbamazepin, haloperidolün plazma konsantrasyonunu %50 düşürebilir. DRA'lar, oral hipoglisemiklerin etkilerini artırabilirler. Fenotiyazinler, oral antikoagülan etkilerini artırır. Haloperidol ise bu etkiyi azaltır. Sigara içme, enzim indüksiyonu ile DRA'nın kan konsantrasyonunu düşürebilir).

•**İdame Tedavisi** (İdame tedavinin amacı, psikotik nüksü önlemek ve hastanın işlevselliğini ve yaşam kalitesini düzeltmektir. DRA'lar nüksü geciktirme veya önlemede etkili olmalarına rağmen bu ilaçlar, kısa ve uzun süreli yan etkiler meydana getirmektedirler. Tek bir psikotik ataktan düzelen hastalar, ilaç kesildiğinde nüks riskine sahiptirler. İlk-atak yaşayan hastaların, idame antipsikotik tedaviyi 1-2 yıl almaları tavsiye edilmiştir. Birçok ataklar yaşayan hastalar, en azından 2 ila 5 yıl boyunca bir antipsikotiği almalıdırlar. Şiddet, agresif davranış veya ciddi intihar teşebbüsleri hikayesi olan hastalar belirsiz şekilde antipsikotik ilaçları almalıdırlar. İlaçları kesme kararı verilirse doz, tedricen azaltılmalı ve hasta dikkatli şekilde gözlenmelidir).

•**Uzun-Etkili Enjektabl Antipsikotikler** (ilaç uyum sorunu yaşayan hastalar için önemli alternatiflerdir ve bu ilaçlar hasyanın ilaç uyumunu artırmaktadır. Hastaların depo ilaçlarla daha iyi korunduğunu bulunmuştur. Bu ilaçlar 2-4 haftada bir İM yapılır, kullanım kolaylığı sağlar, nüksetme riskini azaltır ve hastanın ağızdan ilaç almasına gerek bırakmayabilirler).

SEROTONİN- DOPAMİN ANTAGONİSTLERİ

(Atipik antipsikotikler)

KLOZAPİN

- Yeni bir ilaç değildir. 1960'ların başlarında antipsikotik ilaç olduğu ortaya konmuştur.
- 1974'de Finlandiya'da agranülositozdan ölüm vakaları bildirilince rutin kullanımı kesilmiştir.
- 1990'da FDA onayı ile tedaviye dirençli olan, ekstrapiramidal yan etkiler ve TD için ABD'de yaygın kullanıma girmiştir.
- Klozapin, agranülositoz ve haftalık kan ölçümü gerektirmesinden dolayı ilk sıra tedavide kullanılmamaktadır.
- Aynı psikotik etkinliğe sahip ve EPS oluşturmayan, kemik iliği toksisitesine sebep olmayan klozapine alternatif bir ilaç yoktur.

KLOZAPİN (devam)

- Klozapin **sadece oral** olarak kullanılmaktadır.
- D2 reseptörleri için nisbeten düşük ve 5-HT2 reseptörleri için ise yüksek bir affiniteye sahiptir.
- Düşük D2 affinitesi, EPS eksikliğini açıklamaktadır. Mezolimbik dopamin sistemi için selektif bir tercihe sahip olduğu için etkili olduğu ifade edilmiştir. Pozitif semptomların tedavisindeki etkinliği yanında negatif semptomların tedavisinde de etkindir.
- “Hipofrontalite”yi klozapin tedavisi düzeltebilmekte veya en azından kötüleştirmemektedir.
- Plazma konsantrasyonu-klinik cevap ilişkisi önemlidir.

KLOZAPİN (devam)

- Bazen 200-400 mg/gün dozlar yeterli olmakta, cevap vermeyen ya da kısmen cevap veren hastalarda 500-900 mg/gün dozlar gerekli olabilmektedir.
- Her şeye rağmen hastaların yaklaşık üçte biri, doz ne olursa olsun, klozapin tedaviden yararlanmazlar.
- Hastalar nadiren klasik haloperidol veya flufenazin gibi yüksek potensli bir ilacı gerektirirler.
- Uzun süre ilacı kullanan hastaların hastaneye yatışları ve süreleri azalmakta, mesleki, sosyal ve kişilerarası ilişkileri düzelmekte, ve en azından bir kısmı iş yaşamına dönmektedir.
- Küçük bir grup hastada tam remisyon görülmüştür.

ENDİKASYONLARI

Klozapin şimdiki durumda şu kullanımlar için onaylanmıştır:

- “Tedaviye dirençli” şizofrenik hastalar
- Klasik antipsikotiklerle EPS geliştiren hastalar
- Tardiv Diskinezi: SDA’ların TD oluşturma riski düşüktür.

DİĞER ENDİKASYONLAR

Şizoaffektif Bozukluk, Tedaviye Dirençli Mani ve Ağır Psikotik
Depresyon
Nörolojik Hastalıklar

KLOZAPİN-YAN ETKİLER

- Lökopeni ve Agranülositoz**: Hastaların %1-2'si agranülositoz geliştirmektedir. Risk tedavinin ilk üç ayı sırasında en büyüktür.
- Sialore**: Uyku sırasında en derindir. Klozapin, tükürüğü artırmaktan ziyade yutmayı azaltmaktadır.
- Kardiyovasküler Etkiler**: En sık gözlenen yan etki taşikardi ve postüral hipotansiyondur.
- Periferik Antikolinergik Etkiler**
- Isı Düzenlemesinde Bozukluklar**
- Kilo Değişmeleri**
- Ürogenital Etkiler**: Doza bağlı enürezis, idrar retansiyonu ve impotans görülebilir.
- Ekstrapiramidal Yan Etkiler**
- Nöroleptik Malin Sendrom**
- Gebelik ve Laktasyon**

KLOZAPİN-YAN ETKİLER (devam)

- Nöbet Eşiğinin Düşmesi:** Risk 500 mg'ın üzerindeki dozlarda artmaktadır. Önceden mevcut bir nöbet bozukluğu ve kafa travması risk oluşturmaktadır. 600 mg üzerindeki dozlar antikonvülsanla verilmelidir.
- Başka MSS Etkileri:** Sedasyon en yaygın yan etkidir. Konfüzyon ve delirium, muskarinik toksisiteden dolayı ortaya çıkabilir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Sitokrom P450 mitokondrial sistemini inhibe eden ya da stimüle eden ilaçlarla etkileşimler,** klozapin kan konsantrasyonlarını etkiler. Fluvoksamin ve fluoksetin gibi SSRI'lar kan konsantrasyonlarını artırır.

DOZ

- Klozapin tedaviye 12.5-15 mg ile başlanmalı ve sedasyon ve ortostatik hipotansiyona göre doz yükseltilmelidir.
- Günlük 250-450 mg arasındaki dozlar genellikle yeterli olmaktadır.
- Günlük 600 mg üzerindeki dozlar nadiren gereklidir.
- Klasik antipsikotikler birden kesilebilir ve klozapine başlanabilir. Yavaş kesilerek de başlanabilir.
- Hasta düzeldikten sonra süresiz olarak ilaca devam edilmelidir.

RİSPERİDON

- Klozapinden sonra **FDA onayını** alan ilk antipsikotik ilaçtır.
- Haloperidolden daha iyi bir antipsikotik etkiye sahiptir ve negatif belirtileri tedavi etmede daha başarılıdır.
- Daha az EPS** oluşturduğu görülmüş fakat hematolojik etkiler gözlenmemiştir.
- Hem **5-HT2A** hem de **D2 reseptör antagonizmine** sahiptir.
- Alfa1** ve **alfa2** reseptörleri için yüksek fakat beta reseptörleri ve **muskarinik reseptörler için düşük** affiniteye sahiptir.
- 5-HT2** reseptörlerindeki aktivitesinden dolayı **negatif semptomlar** için de etkili olmaktadır.

RİSPERİDON (devam)

- Günde 1-4 mg'lık dozlar terapötik etki için gerekli D2 blokajını sağlamaktadır.
- Tüm risperidon dozları halopidole göre daha az EPS meydana getirmiştir ve bu yan etkiler dozla ilişkili olarak artmaktadır.
- Günlük 6 mg dozlarda antiparkinson ilacı daha az gerektirmektedir. Bu doz risperidonun en etkili dozudur. İlacın tercih edilen günlük dozu 2-4 mg'dır.
- Tedaviye-dirençli hastalarda etkili olabilmektedir.
- Klozapinle karşılaştırma çalışmaları yapılmıştır.

RİSPERİDON-ENDİKASYONLARI

Akut Psikoz

Şizofreni ve Şizoaffektik Bozukluk

Tardiv Diskinezi

EPS eşiği düşük olan hastalar

Diğer tanılar: dirençli mani ve hipomanisi olan hastalar, yaşlı şizofrenik hastalar, AIDS ile ilişkili psikiyatrik durumlar, demans veya madde ile oluşmuş psikotik bozukluğu olan hastalar, Tourette bozukluğundaki tikler, Huntington hastalığının davranış bozuklukları, Levodopa ile oluşmuş hallüsinasyonlar

RİSPERİDON-YAN ETKİLER

- Ekstrapiramidal belirtiler doza bağılı olarak artar. Akatizi sık görülebilir, bazen de TD gelişebilir.
- Prolaktin konsantrasyonlarında önemli artışlar olabilir. Birkaç NMS vakası bildirilmiştir. Sedasyon, baş dönmesi, kabızlık, taşikardi ve kilo alma

DOZ

Günde 2 defa 1mg ile başlanır ve 3-6 mg doza çıkılır. 6 mg altındaki dozlar yeterli olmaktadır. Çoğu hasta 2-4 mg doz ile tedavi edilir. Günde 1 defa şeklinde verilebilir.

OLANZAPİN

- 1996 yılında ilaç pazarına giren, şizofreninin hem **pozitif** hem de **negatif** semptomlarının tedavisinde kullanılan güvenli ve etkili bir ilaçtır.
- Negatif semptom** cevabında haloperidole üstündür. Uzun süreli tedavi nöksleri azaltmakta ve hayat kalitesini yükseltmektedir.
- Günlük **10 mg** dozla başlanır ve **10-30 mg** arasında kullanılabilir.
- Ekstrapiramidal etkilere ve nöbetlere yatkınlık **düşüktür**. Hiçbir hematolojik etki gözlenmemiştir.

OLANZAPİN (devam)

- Klasik antipsikotik ilaçlara göre yeniden hastaneye yatmaları azaltmaktadır ve haloperidole göre hayat kalitesinde daha büyük bir düzelme yapmaktadır.
- Tedaviye dirençli hastalarda etkinliği tam olarak tesbit edilmemiştir.
- Günde **bir defa** şeklinde kullanılabilir.
- CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19 gibi **P450 sitokromlar** için zayıf bir affiniteye sahiptir. Bu da başka ilaçların metabolizması üzerine pek az etkiye sahip olduğunu göstermektedir.
- 5-HT2A ve D2 reseptörlerini spesifik şekilde bloke eder.** Muskarinik (M1), H1, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6, alfa1, D1 ve D4 reseptörlerini de bloke etmektedir.

OLANZAPİN (devam)

- 5-HT blokajı**, dopamin reseptör blokajından yaklaşık sekiz kat güçlüdür.
 - D2 etkisi klozapinden daha büyük, risperidona benzerdir. Bu sebepten yüksek dozlarda hem **prolaktin artışına** hem de **EPS'ye** sebep olabilir.
 - Tedaviye dirençli hastalarda haloperidolden üstün bulunmuş, ancak daha yüksek doz gerekli olmuştur.
 - Olanzapin, uzun idame tedavisi sırasında **daha az nükse** sebep olmuştur
-

OLANZAPİN-ENDİKASYONLARI

- Akut Psikoz:** İlk atak hastalar, kronik psikotik hastalara göre daha fazla düzelme gösterirler.
 - İdame Tedavisi:** İlaç iyi tolere edilmektedir. Ancak kilo alma bazı hastalarda ciddi problem olabilir.
 - Tardiv Diskinezi:** Şimdiye kadar gözlenmemiştir.
 - Düşük Ekstrapiramidal Eşiği olan Hastalar:** Sadece bazen akatizi ve akut distoniler sadece bazen bildirilmiştir. Özellikle akatizi doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler, yüksek dozlarda daha sık görülebilir.
 - Başka Tanılar**
-

OLANZAPİN-YAN ETKİLER

- Olanzapinin yan etkileri geçici sedasyon ve ortostatik hipotansiyondur.
- Pek çok hastada ciddi olabilen kilo artışı söz konusudur.
- EPS riski düşüktür. Nadiren akut distoni, akatizi ve NMS bildirilmiştir. Akatizi doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Prolaktin konsantrasyonları sadece geçici olarak artar ve dozla ilişkili olabilir.

DOZ

- Günlük 7.5-30 mg arasındaki dozlarda etkilidir.
- Genellikle 10 mg ile başlanır ve iyi tolere edilir.
- Dirençli ve tedaviye yetersiz cevap veren hastalarda 30-40 mg'a çıkılabilir.
- Bu dozlarda prolaktin konsantrasyonları ve EPS riski artar.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Hepatik enzimler üzerine küçük etkiler, başka ilaç etkileşimlerinin endişe doğurmayacağını göstermektedir

QUETIAPİNE

- Bir dibenzotiazepin bileşiktir.
- 5-HT₂, histamin H₁, 5-HT₆, alfa₁ ve alfa₂ reseptörleri için yüksek affiniteye; D₂ ve sigma reseptörleri için orta affiniteye sahiptir.
- Limbik sistem için selektivitesi vardır.
- Günde iki defa şeklinde uygulanır. Optimal doz 300 mg'dır. 150-800 mg dozlarda hem negatif hem de pozitif semptomların tedavisinde etkilidir.
- Akut alevlenmeli şizofrenik ve şizoaffektif hastalarda etkilidir.
- Demanslı hastaların psikotik semptomlarında da etkili olmaktadır.
- Sık yan etkiler somnolans, postüral hipotansiyon ve baş dönmesidir. Kilo almaya sebep olmaktadır.
- Ekstrapiramidal yan etkiler gözlenmemiştir. Prolaktin konsantrasyonlarını artırmaz.

ZİPRASİDON

- Bir 3-benzisotizolil-piperazin derivativesidir.
 - 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} ve 5-HT₁ reseptör antagonisti olup yüksek 5-HT_{2A} ve orta derecede D₂ antagonizmine sahiptir.
 - Diğer ikinci nesil antipsikotikler gibi orta dercede potent α ₁ ve H₁ histamin reseptör blokajı yapar.
 - Aynı zamanda bir SNRI gibi de etki etmektedir. Deprese ve içe kapanık şizofren hastalarda cazip görünmektedir.
 - Ziprasidonun, QTc intervalini uzatma eğilimi bildirilmesine rağmen bu etki önemsizdir ve nadiren klinik öneme haizdir.
 - Mevcut klinik çalışma verileri ziprasidonun, diğer antipsikotiklerden üstün olmamasına rağmen, etkili olduğunu göstermektedir.
- Ziprasidon, kilo alma açısından uygun bir profile sahiptir ve prolaktin üzerine minimal etki gösterir.
- Sedasyon en yaygın yan etkidir, fakat klinik uygulamalarda kişilerin %20'sinden daha azında ortaya çıkmaktadır.

ZİPRASİDON (devam)

- 4-5 saatlik kısa yarı ömre sahip olduğu bilinmektedir.
 - Kan düzeyleri yiyeceklerle artırılır. Böylece dozlar başlangıç olarak öğünlerle günde iki defa verilmelidir.
 - Birçok hasta günde bir kere alınan dozla da iyi gitmektedir.
 - Tedaviye günde iki defa 40 mg ile başlanmalı ve bölünmüş dozlarda ya da akşam yemeğinde alınan tek dozla günde 160 mg giderek artırılmalıdır.
 - Etkili doz alanı genellikle 80 mg ile 160 mg arasındadır. Bazı hastalar günde 160 mg üzerindeki dozları gerektirebilirler. Fakat klinik uygulamalarda daha yüksek dozların faydası saptanmamıştır.
 - EPS 40 mg'da nadirdir, fakat 80 mg kullanan hastaların, %15'inde akatizi olmak üzere, %9'unda bildirilmiştir.
- Acil kullanım için kısa etkili enjektabl formu mevcuttur.

ARİPİPRAZOL

- Dopamin D2 reseptöründe orta derecede antagonizm ve kısmi D agonist etki gösteren diğer antipsikotiklerle ilişkisiz bir kinolinon derivesidir.
- Yüksek dopamin konsantrasyonlarının mevcudiyetinde D2 reseptörlerini antagonize etme ve dopamin yokluğunda D2 reseptörlerini aktive etme eğiliminin klinik faydası bilinmiyor.
- Aripiprazol 5-HT_{2A} ve 5-HT_{1A} reseptörleri için yüksek affinite göstermektedir.
- Muskarinik reseptörler için bir affinitesi yoktur ve α 1 ve H1 histamin reseptörleri üzerinde çok hafif etkiler göstermektedir.
- α 1 ve H1 blokajı hafif olmasına rağmen bazı hastalar ortostazis ya da sedasyondan rahatsız olabilmektedir. Akut psikoz tedavisinde sedasyon yapma özelliklerinin eksikliği, ajitasyon ya da uykusuzluğun hızlı bir şekilde yatışmasını sınırlayabilir.

ARİPİPRAZOL (devam)

- Bazı hastalar bulantı yaşamalarına rağmen yan etkiler minimaldir.
- EPS nadirdir ve bazı hastalar kilo alabilmelerine rağmen ortalama olarak ilaç kilo almaya neden olmaz.
- Aripiprazolun yarı ömrü 75 saattir ve günde bir defa alınması yeterli olmaktadır. Emilim besinle etkilenmez.
- Genellikle günde 10-15 mg ile verilmeye başlanabilir. Daha yüksek dozlar, günde 15 mg'dan daha etkili değildir.
- Sitokrom P-450 izoenzim 3A4 (örneğin ketokonazol) ya da 2D6 (örneğin paroksetin veya fluoksetin) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar daha düşük dozlar ile tedavi edilebilirler. P-450 izoenzim 3A4 (örneğin karbamazepin) inducer'ları ile tedavi edilen hastalar (günde 20-30 mg gibi) daha yüksek dozlar ile tedavi edilmelidirler.

ARIPIPRAZOL (devam)

- Aripiprazola en iyi olarak **sabahleyin ilk öğünle** ve çoğu hastada günde **10-15 mg** ile başlanabilir.
- 20 mg'dan** daha yüksek dozların psikoz için daha faydalı olduğuna dair bir bulgu olmamasına rağmen hastalar sıklıkla günde **30 mg** ile tedavi edilirler.
- 10 hastadan yaklaşık biri, yaklaşık yarısında spontan olarak kalkan veya bir benzodiazepin ya da beta-bloker ile tedavi edilen, **ajitasyon** yaşarlar.
- İlaç sedasyon yapıcı olmadığı için **uykusuzluk**, (1-2 mg lorazepam gibi) **benzodiazepin** veya (25-50 mg) **trazodon** ile tedaviyi gerektirebilir.

SERTİNDOL

- 5-HT2C, 5-HT2A, D2 ve alfa1 reseptörlerini bloke eder. Etkili dozlarda mezolimbik sisteme tercihsel bağlanır.
- Günlük 12-24 mg dozlarda etkili bir antipsikotiktir.
- Hem pozitif hem de negatif belirtilerde etkilidir.
- Sık yan etkileri; taşikardi, nazal konjesyon, bulantı, ejakülasyon volüm azalması ve kilo almadır.
- Ekstrapiramidal yan etkileri yoktur. Geçici prolaktin yükselmeleri yapar.
- Bu tedavi sırasında ani kardiyak ölüm bildirilmiştir.