

Atipik Nöroleptikler

Fatih ÖNCÜ, Aytül HARİRİ, M. Emin CEYLAN, Nihal CEYLAN, Beril YAZAN

ÖZET

Atipik nöroleptikler, 1960 yılında klozapinin bulunmasıyla gündeme girmişlerdir. Tipik nöroleptiklerden farklı olarak daha az yan etkiye yol açarlar ve negatif belirtilere daha fazla etki gösterirler. Böylece tedaviye dirençli hastalara ve yan etkiler nedeni ile ulaşılamayan hastalara yeni bir kapı aralanmıştır. Bu yazımızda, atipik nöroleptik kavramını, günümüzde kullanımına başlanmış ve henüz araştırma safhasında olan ilaçları, konuyla ilgili son yayınlar ışığında yeniden gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Nöroleptikler, antipsikotikler, şizofreni, klozapin, risperidon, olanzapin, sertindol, seroquel, ziprasidon, sülpirid, remoksipirid, melperon

Düşünen Adam; 1998, 11 (4): 21-29

SUMMARY

After synthesis of clozapin in 1960, atypic neuroleptics have begun to be used in clinical practice are dated. Their differences from classical antipsychotics are having less side effects and more effective on negative symptoms. So that treatment resistant patients and the patients that cannot use classical antipsychotics because of their side effects can be reached. This article reviews the concept and clinical practice of atypical neuroleptic.

Key words: Neuroleptics, antipsychotics, schizophrenia, clozapine, risperidone, olanzapine, sertindole, seroquel, ziprasidone, sulpiride, remoksipiride, melperon

GİRİŞ

1950 yılında sentez edilen ilk antipsikotik olan klorpromazinden sonra klinikte psikozların tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Daha sonra bulunan diğer nöroleptiklerin, antipsikotik etkinlik bakımından farklı olmadıkları, ancak yan etkileri açısından farklılıklar içerdikleri görülmüştür.

İlaçların gerek yan etkileri gerekse negatif belirtilere olan yetersiz etkileri nedeni ile yeni arayışlar hep devam etmiştir. Klozapinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte "atipik nöroleptik" kavramı gelişmiştir.

Atipik nöroleptikler, özellikle tedaviye dirençli vakalarda, daha az yan etkiye yol açarak, yüksek klinik etki gösteren antipsikotikleri içermektedir.

Tipik nöroleptiklerin ortaya çıkardığı gerek EPS gerekse OSS ile ilgili yan etkileri azaltmak amacıyla son 30-40 yıl içinde yapılan araştırmalarda, aşağıdaki iki özelliğe sahip yeni ilaçlar geliştirilmiştir.

1. Antidopaminerjik etkinliği daha az, antiserotonerjik ve antiadrenerjik etkinliği daha yüksek ilaçlar:

- Klozapin
- Olanzapin
- Risperidon
- Melperon

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

- Sertindol
- Ziprasidon
- Seroquel
- Kuetiapin

Klozapin bu grubun prototipidir.

2. D2 reseptörlerine ileri derecede selektif olan ilaçlar:

- Sülprid
- Remoksipirid
- Amilsülprid (1,2,3,4).

Atipik nöroleptiklerin ortak özellikleri şunlardır;

1. Mezolimbik nöronlar üzerine olan etkileri, nigrostriatal nöronlar üzerine olan etkilerinden daha fazladır.
2. Ya 5HT2 reseptörlerine ya da selektif olarak D2 reseptörlerine afiniteleri daha yüksektir.
3. Tedaviye dirençli vakalarda etkinlikleri daha yüksektir.
4. Hayvan deneylerinde düşük oranda katelepsi oluştururlar.
5. Prolaktin düzeyinde daha az artış yaparlar.
6. Minimal düzeyde EPS oluştururlar.
7. Tardiv diskinezi oluşturmazlar (2,3,4).

Bu arada tedaviye dirençli kavramını da açıklamak gerekir. Kane ve ark. birçok çalışmaya da örnek teşkil etmiş olan 1988'de yaptıkları çalışmalarında bu kavramı şöyle tariflemişlerdir.

- En az üç dönemde, en az iki değişik kimyasal sınıftan tipik antipsikotik ilaçla, 1000 mg/g klorpromazine eşdeğer dozda, en az altı hafta tedavi görmüş olma,
- Ağır psikopatolojinin varlığı,
- En az beş yılda iyi işlevsellik döneminin bulunmamasıdır. Ayrıca tedaviye dirençli olarak tanımlamadan önce mutlaka depo ilaç ve EKT denenmelidir (3,4).

Ancak son zamanlarda farklı tipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda klinik yanıtın ve D2 reseptör tutulma düzeyinin benzer bulunması, yukarıdaki uygulamayı sorgulanır duruma getirmiştir. Çünkü bu ilaçların hiçbirinin diğerine antipsikotik etkinlik bakımından üstünlüğü yoktur. Bu nedenle yanıt alınamayan olgularda, diğer tipik antipsikotik ilaç yerine, klozapin ve risperidon kullanımı önemli bir seçenek olmuştur (3).

DOPAMİN ve SEROTONİN RESEPTÖRLERİ

Atipik nöroleptiklerin etki mekanizmalarını anlayabilmek için dopamin ve serotonin reseptörlerinin beynindeki lokalizasyonlarını ve önemini gözden geçirmemiz gerekir.

Şizofrenide,

- Mezolimbik sistem, pozitif belirtilerden
- Mezokortikal sistem, negatif belirtilerden
- Nigrostriatal sistem, EPS yan etkilerinden
- Tubero-infundibuler sistem ise hormon salgılanımından (örn. prolaktin) sorumludur.

Atipik nöroleptikler mezolimbik ve mezokortikal bölgeleri daha çok etkileyerek hem negatif hem de pozitif belirtileri tedavi ederken, nigrostriatal ve tubero-infundibuler bölgeyi daha az etkileyerek gerek nörolojik gerekse hormonal yan etkilerin daha az ortaya çıkmasını sağlarlar (5).

Dopamin reseptörleri iki ana sınıfta toplanır:

1. sınıf: D1 grubu (D1 ve D5)
2. sınıf: D2 grubu (D2, D3 ve D4)

- D1-kortikal alanlarda
- D2-striatal alanlarda
- D3 ve D4-limbik alanlarda yüksek oranda bulunur.

Serotonin reseptörlerinden:

- 5HT1a-limbik alanlarda
- 5HT2-motor alanlarda daha yüksek oranda bulunur.

Negatif belirtilerin giderilmesinde, 5HT2 reseptör antagonistleri, dopaminerjik reseptör antagonistlerinden daha etkilidir (6).

5HT nöronları, mezolimbik ve nigrostriatal dopaminerjik aktiviteyi tonik biçimde inhibe ederler. Ayrıca striatal terminallerden dopamin salınımı da engellenir. Atipik nöroleptikler bu nöronları etkileyerek hem katelepsi oluşturmazlar hem de daha az nörolojik yan etki ortaya çıkarırlar.

5HT2a antagonistleri, beynin belirli bölgelerinde dopaminerjik aktivite üzerine antipsikotiklerin yol açtığı inhibisyonu azaltırlar (45).

KLOZAPİN

İlk kez 1960'lı yıllarda kullanılmasına rağmen 1974'de Finlandiya'da agranülositoz nedeniyle ölen 8 hasta bildirilmesiyle rutin kullanımdan çıkarılmış olup, 1980'li yıllarda tedaviye dirençli hastalarda kontrollü olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır (7).

Değişik çalışmalarda, % 10-30 oranındaki şizofrenik hastanın tipik nöroleptiklere cevap vermediği ve klozapin ile tedaviye dirençli bu hastaların % 30-50'sinde başarı sağlandığı bildirilmiştir. Klozapine, tedaviye dirençli hastaların 1/3'ü tam cevap, 1/3'ü kısmi cevap verirken, 1/3'ü ise hiç cevap vermez.

Hastaların % 30'u ilk 6 haftada klinik düzelmeye gösterirken, diğerleri daha yavaş cevap vererek 6 ay ile 2 yıl arasında belirgin düzelmeye gösterirler (8). Klozapine olan cevabın zamanını araştıran bir çalışmada, tedaviye dirençli 50 hastada ortalama 468 mg/g'lık doza cevap, yaklaşık 82 günde alınmış (% 88'inde 600 mg/g>doz) ve hastaların % 68'i tedaviye yeterli yanıt vermiştir (Conley ve ark. 1997) (11).

Klozapin, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin yanısıra dezorganize belirtilerine de etkilidir (5,9); ayrıca belirgin anksiyolitik etkisi de vardır (1).

Hastalarda;

1. Yaşam kalitesinde artış
2. Sosyal fonksiyonlarda düzelmeye
3. Hastaneye yatış sayısında belirgin azalma ve
4. Bilişsel işlevleri artırıcı etkisi vardır (4,9,10,15).

Klozapinin negatif belirtilere etkisinin, pozitif belirtilere ve EPS'ye olan etkisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (9). Tedaviye dirençli şizofrenlerin paranoid alt tiplerinde daha güçlü bir etkinliği vardır. Özellikle grandiyosite skorlarını belirgin biçimde düşürür (2). Ayrıca son çalışmalarda şizofren hastalarda intihar oranlarını da azalttığı bildirilmiştir (12).

ETKİ MEKANİZMASI

Sırasıyla muskarinik, serotonerjik ve dopaminerjik blokaj yapar. D1, D2, D3, D4, 5HT2a, 5HT2c, H1, M, Alfa1, 2 reseptörlerine değişik oranlarda bağlanır. D1, 5HT2a, 5HT2c ve alfa reseptörlerine yük-

sek, D2 reseptörlerine düşük antagonizma yapar. D3 ve D4 reseptörlerine afinitesi çok yüksektir.

5HT2 blokajı % 84-94 (tipik antipsikotikler % 0-69)
D1 blokajı % 38-52 (tipik antipsikotikler % 0-44)
D2 blokajı % 38-64 (tipik antipsikotikler % 70-90)

D2'ye göre muskarinik blokaj 20-50 kez, serotonin blokajı 10 kez daha potenttir. Klozapin, daha çok mezolimbik ve mezokortikal nöronlar üzerinde etki gösterdiğinden ancak minimal düzeyde EPS belirtisine yol açar (4,13,14).

ENDİKASYONLARI

- Tedaviye dirençli şizofreni
- EPS nedeniyle tipik ilaçları kullanamayan hastalar
- Tardiv diskinezili hastalar: Tardiv diskineziyi suprese eder ayrıca diğer hareket bozukluklarının tedavisinde de kullanılabilir. Örneğin Huntington Koresi'nde klozapin kullanımının istemsiz hareketleri oldukça düzelttiği gösterilmiştir (16).
- Şizoaffektif bozukluklar (4,13-15,17).
- Ağır duygudurum bozuklukları: Tedaviye dirençli (lityum, antikonvülzan ve iki tipik nöroleptiği iyi tolere edemeyen ya da yetersiz cevap veren) 10 bipolar ve 15 şizoaffektif bozukluk tanısı konan toplam 25 hastanın 18'inde manik semptomları geriletildiği bildirilmiştir (17).
- Şizofreninin erken dönemlerinde
- Border-line kişilik bozukluklarında
- Tedaviye dirençli OKB
- Parkinson hastalarında L-dopa ya da Bromokriptin kullanımına bağlı psikotik durumlarda kullanımından söz edilmektedir (4,13,14,15).

FARMAKOKİNETİK ve DOZAJ

GİS'den daha hızlı emilir. Plazma pik seviyesine 1-4 saat (ort. 2 saat) içinde ulaşır. Tamamına yakını metabolize olur. Yarılanma ömrü 10-16 saattir (ort. 12 saat). Günlük 2x1 kullanımında kandaki denge durumuna bir haftada ulaşır.

25-100 mg'lık tabletleri olan klozapinin 1 mg'ı 1.5-2 mg klorpromazine eşdeğerdir. Başlangıç dozu 25 mg/g olarak iki dozda verilir. 2-3 günde bir 25 mg'lık doz artışlarıyla 2-3 haftada etkin doza ulaşılır.

Daha sonraki doz artırımları 100 mg'dan fazla ve 1-2 haftadan kısa sürede yapılmamalıdır. Genellikle etkin tedavi aralığı 400-600 mg/g'dır. Dikkat edilerek 900 mg/g'a kadar çıkılabilir. 200-400 ng/ml plazma seviyesi önerilmiştir.

Kombine ilaç kullanımının getireceği yan etkilerden kurtulmak için önerilen başlama şekli, tipik antipsikotiklerin bir hafta kadar kesildikten sonra klozapin monoterapisine başlanmasıdır. Bu tarzın hastalarda belirgin klinik bozulmaya yol açabileceği düşünülürse, klozapin terapisine düşük dozda yüksek potensli bir ilaç eklenebilir. Tipik ilaç dozu yavaşça düşürülerek 15 gün içinde kesilir (4,13,14,15).

YAN ETKİLERİ

Sıklık sırasına göre: Sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, sersemlik, bulantı-kusma, hipotansiyon, terleme, ağız kuruluğu, üriner problemler, görme bozukluğu, ateş, hipertansiyon, kilo alımı, epileptik nöbet, akatizi, rijidite, agranülositozis, NMS ve priapismdir (4,14).

1. Agranülositozis: Klozapin kullanımında en çok önem verilen yan etki kuşkusuz agranülositozistir. Sıklığı % 1-2 (diğer antipsikotiklerle % 0.04-0.5), mortalitesi 1/10.000 olarak bildirilmiştir. Risk ilk 18 hafta % 60-80 seviyelerindedir.

- Beyaz küre<3500 veya enfeksiyon belirtisi varsa yakın izleme

- Beyaz küre<3000 veya granülosit<1500 ise geçici ilaç kesimi

- Beyaz küre<2000 veya granülosit<1000 ise ilaç kesilir, izolasyona alınır, antibiyotik ve gerekirse G-CSF başlanır.

Yaşlılarda ve kadınlarda daha sık görülür. Bu toksik etkiden ya metaboliti olan norklozapinin ya da bir otoimmün mekanizmanın veya direkt ilacın kendisinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Ancak henüz hiçbirisi kesinlik kazanmamıştır (2,3,4,13,14,15,18).

2. Epileptik nöbet: Doza bağlı olarak ortaya çıkar. 600 mg/g<dozlarda risk % 4-6'dır. Epileptik nöbet riski dozun hızlı artırılmasıyla da ilişkili bulunmuştur. Nöbet gelişirse, ilaç geçici olarak kesilir ve fenobarbital veya valproat başlanır. Daha sonra klozapine eski dozun yarısından tekrar başlanır. Karbama-

zepin verilmez, çünkü agranülositozis riskini artırır (4,13,14,15).

3. Kardiyovasküler yan etkiler: Taşikardi ve ortostatik hipotansiyon sık görülür. Bu durumda ilaç dozu geçici olarak azaltılır. Atenolol kullanılabilir. Hipotansiyona bağlı senkop gelişmesi ilaç dozunun hızlı artırılmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle doz yavaşça artırılır. EKG'de ST-T değişiklikleri T düzleşmesi ve T ters dönmesi yapabilirse de, bunun pek önemi yoktur.

4. Ateş: Bazı hastalarda tedavinin ilk bir ayında 37.5 C'nin üzerinde ateş ortaya çıktığı bildirilmiştir. NMS, sepsis ya da antikolinergik yan etkilere bağlı olmayan bu yan etki için antipiretikler kullanılabilir (4,13,14,15).

5. EPS: Akut distoniye yol açmaz. Nadiren (% 5>) parkinsonizm, tavşan sendromu ve akineziye yol açar. Bazı hastalarda akatiziye yol açabileceği bildirilmiştir. Lityum ile kombinasyonu EPS yan etki riskini artırır (14,15). Klozapin, diğer nöroleptiklerin neden olduğu tardiv diskinezili hastalarda olguların yaklaşık yarısında diskineziyi ortadan kaldırır (19).

6. Kilo alma: Klozapin kullanan hastaların, klasik nöroleptik kullananlara benzer şekilde kilo aldıkları bildirilmiştir. 1990'da Cohen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, toplam 7 hastanın 2-9 aylık tedavi süresince ortalama 8 kg aldıkları bildirilmiştir (2).

7. NMS: 1993'e kadar 4 vaka bildirilmiştir. Lityum ile kombinasyonunun NMS riskini artırabileceğini bildiren yayınlar vardır (4,13,14,15).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Karbamazepin, propiltiourasil, sulfanamidler ve kaptopril gibi kemik iliği supresyonuna neden olan ilaçlarla kullanılmamalıdır. SSS depresanları, alkol ve trisikliklerle kullanılırsa nöbet, sedasyon ve kardiyak yan etkiler artar. Benzodiazepinlerle başlangıçta ortostatik hipotansiyon, senkop ve ani ölüm bildirilmiştir. Lityum ile kullanımı, NMS ve nörotoksikite riskini artırır (2,4,13,14,15).

RİSPERİDON

Benzisoksazol bileşiği olan risperidon, klozapin gibi zayıf D2 reseptör blokajı yanısıra, güçlü 5HT_{2a} reseptör blokajı gösterir. Antikolinergik etkisi olmayan risperidon, klozapinle benzer şekilde alfa adrenerejik ve histaminerjik reseptör antagonizması yapar⁽⁴⁾.

Amerika ve Kanada'da toplam 523 (388+135) hastada yapılan çok merkezli çift-kör çalışmada, risperidon (2,6,10,16 mg/g), haloperidol (20 mg/g) ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar birbirine yaklaşık çıkmıştır. Amerikan çalışmasında, 388 hastada 6 ve 16 mg/g ile 8 haftalık tedavi sonucunda pozitif ve negatif semptom skalasında gerileme oranı yine birbirine yaklaşık olarak çıkmıştır.

Risperidon 2 mg/g-% 35,
6 mg/g-% 57*,
10 mg/g-% 40,
16 mg/g-% 51*.

Haloperidol 20 mg/g-% 30

Plasebo ile % 22 düzelme göstermiştir.

* 6-16 mg/g ile negatif semptomların gerilemesi yaklaşık çıkarken, 6 mg/g ile pozitif semptomlar biraz daha fazla baskılanır. Toplam PANSS değerinde düzelme haloperidol ile tedavi edilen hastalara göre daha fazladır (2 mg/g ile hariç). EPS yan etkileri de, haloperidol ile tedavi edilenlere göre daha az bulunmuştur. Ortalama düzelme süresi, 6 mg/g risperidon ile 14 gün iken, haloperidol ile 29 gün bulunmuştur (Marder ve ark. 1994)^(20,21).

Bondolfi ve ark. 1995'de yaptıkları risperidon ve klozapin karşılaştırılmasında, toplam 86 hastada randomize çift-kör çalışma yapılmış, etkinlikleri denk bulunmuş hatta risperidonun etkisinin daha erken başladığı görülmüştür⁽²¹⁾. Yine şizofren ve şizoaffektif 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada 6 haftalık tedavi sonunda yan etkileri karşılaştırılmış; risperidon ile insomnia, klozapin ile sedasyon ve vücut ağırlığında daha yüksek artış tespit edilmiştir⁽²²⁾.

Risperidon ile zuklopentiksolumun etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çok merkezli çift-kör çalışmada şizofren veya şizofreniform tanılı 98 hasta alınmış; risperidon (8 mg/g) en az zuklopentiksolum (38 mg/g) kadar etkili bulunmuş; hatta etkisinin

daha çabuk başladığı ve EPS belirtilerinin daha az görüldüğü bildirilmiştir⁽²³⁾.

Standart antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, risperidona cevap daha yüksek bulunmuştur. Toplam beş çalışma sonunda 337 hastada risperidona yanıt % 61 iken, diğerlerine ancak % 40 cevap alınmıştır⁽²¹⁾.

ENDİKASYONLARI

- Şizofreni
- Şizofreniform bozukluk
- Tedaviye dirençli şizofreni
- EPS gelişen hastalar
- Psikotik özellikli duygudurum bozuklukları
- Mental retardasyon ve demanstaki davranış değişikliklerinde (0.25-5 mg/g)
- Beyin hasarına bağlı psikozis (1-4 mg/g)
- AIDS'e bağlı demans ve psikozis (0.3-3 mg/g)
- Tourette sendromu
- Huntington koreası
- Parkinson hastalığı
- OKB
- Çocukluk ve adolesan dönemi şizofrenilerinde^(4,21).

FARMAKOKİNETİK ve DOZAJ

Risperidonun etkinliğinin, hem ana bileşik hem de majör metabolit olan 9-hidroksi-risperidon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Her ikisi de benzer farmakolojik aktiviteye sahiptirler ve dolayısıyla muhtemelen benzer tedavi edici etki oluştururlar.

Oral alımdan sonra GİS'den hızlı emilir ve doruk plazma düzeyine 2 saatte ulaşır. Biyoyararlılığı ortalama kendisi için % 82, metaboliti için % 75'dir. Yarılanma ömrü yine kendisi için 3 saat iken metaboliti için 24 saattir. Sabit plazma düzeyine ulaşması 1 günde olur, sonuçta hastaların çoğu için günlük tek doz yeterli olabilir. Ortostatik hipotansiyona yol açabileceği için doz ayarlama döneminde yaşlılarda ve hassas kişilerde iki dozda verilebilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömrünün uzaması nedeniyle doz yarıya indirilmelidir^(4,13,21).

Tedavi aralığı 2-16 mg/g'dir. 4-8 mg/g en etkili olduğu tedavi aralığıdır. İlk 3-4 hafta 4-6 mg/g ile gidilmesi önerilmektedir. Hasta yeterli cevap vermi-

yorsa doz 8 mg/g'a çıkarılabilir. Doz arttıkça EPS yan etki riski de artar. Ajite hastalarda tedavi başlangıcında lorezepam eklenebilir (4,21).

YAN ETKİLERİ

EPS: 10 mg/g'dan yüksek dozlarda risk artar.

İnsomnia

Halsizlik

Ajitasyon

Anksiyete

Hipersalivasyon

Sedasyon

Rinit

Ortostatik hipotansiyon

Taşikardi

Senkop

Epileptik nöbet

NMS (Kanada'daki çalışmada 1994'de birkaç vaka bildirilmiştir)

Kilo alma

Akatizi

Tardiv diskinezi etkisi henüz bilinmiyor.

Hiperprolaktinemi (4,20,21,22).

Yeni tanı konmuş hastalarda ilk seçilecek ilaç olabilir. Çünkü hastalar tarafından 12 aya kadar iyi tolere edildiği gözlenmiştir (4).

OLANZAPİN

Tianobenzodiazepin grubu olan bu ilaç, prelinik farmakolojik özellikleri bakımından klozapine benzer. D1, D2, D3, D4, 5HT2, 5HT3, Alfa1, H, M reseptörlerini bloke eder. D2 reseptörlerine klozapinden daha güçlü bağlanırken 5HT2 reseptörlerine biraz daha az afinite gösterir. 5HT2a ve D2 reseptörlerine güçlü bağlanmakla beraber, 5HT2a reseptörlerine yaklaşık 3:1 oranında bağlanmaktadır. Yapılan bir PET çalışmasında, sağlıklı gönüllülere verilen tek doz oral 10 mg'lık olanzapin ile 5HT2a reseptör tutulumunun, D2 reseptör tutulumuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca D4 reseptörlerine olan afinitesinin D2 reseptörlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Histaminergic ve nikotinik etkinliği daha azdır.

Mezolimik dopaminergic aktiviteyi selektif olarak etkilerken, nigrostriyal dopamin aktivitesi korunur.

Plasebo kontrollü ve haloperidolle karşılaştırmalı çalışmalarda, 7.5 mg/g ile 15 mg/g dozlarda haloperidole denk, plaseboya üstün antipsikotik etki göstermiştir. 1992'de Montgomery ve ark. yaptığı bir çalışmada, olanzapinin 5-20 mg/g doz aralığında hem pozitif hem de negatif semptomlara karşı belirgin antipsikotik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Tollefson ve ark.nın yaptığı, uluslararası ortaklaşa bir çalışmada, şizofreni, şizoaffektif ve şizofreniform bozukluk tanısı almış toplam 1996 hastada 6 hafta boyunca 5-20 mg/g olanzapin (1336 hasta) ile 5-20 mg/g haloperidol (660 hasta) karşılaştırılmıştır. Olanzapin BPRS'de ve depresyonun da dahil olduğu sekonder ölçeklerin her birinde genel düzelme açısından haloperidolden üstün klinik sonuç sağlamıştır. Bu çalışmada, negatif semptomlara daha üstün etkinlik gösterdiği tesbit edilmiştir. MADRS (Montgomery-Asberg depresyon değerlendirme ölçeği) değerlerinde anlamlı derecede düzelme göstermiştir. Psödoparkinsonizm, akatizi ve prolaktin düzeyine etki açısından belirgin olarak avantajlı bulunmuştur. 12-20 mg/g dozlarda plasebo ve haloperidole (5-20 mg/g) oranla anlamlı antinegatif etkisi saptanmıştır. Olanzapini flufenazin ile kıyaslayan 22 haftalık bir çalışmada, olanzapinin flufenazine göre anlamlı derecede daha fazla düzelme sağladığı ve daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir.

Klozapin gibi agranüloitozis yapmaz, fakat onun kadar etkindir. Klozapin tedavisine cevap vermeyen ya da tolere edemediği için tedaviye devam edemeyen 45 hastaya 18 hafta süreyle olanzapin uygulanmış ve 18 hastanın (% 40) PANSS toplam değerinde en az % 20 azalma sağladığı bulunmuştur.

Başka bir çalışmada 4 hafta boyunca risperidon tedavisine cevap vermeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyen 34 hastanın 23'ünde (% 67.7) BPRS toplam değerinde 14 haftalık tedavi sonucunda en az % 20 azalma saptanmıştır.

Yine manik atakta etkinliğini araştıran plasebo kontrollü çalışmada Y-MRS (young-mania rating scale) toplam, PANSS toplam ve pozitif değerlerinde azalmanın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Psikotik olmayan bipolar I (mikst epizod) tanılı 2 hastanın tedavisindeki mizaç düzenleyicilerine olanzapin eklendiğinde hastalarda hızlı bir şekilde düzelme gözlen-

miştir. Sekonder gelişen duygudurum ve anksiyete bulgularına da etkili olduğu bildirilmiştir. Psikotik semptomları olan parkinsonlu hastalarda da etkili olduğu bildirilmiştir.

FARMAKOKİNETİK ve DOZAJ

Olanzapin maksimum plazma seviyesine 5 saatte çıkar, ortalama yarılanma ömrü 30.5 saattir. Etkisi 1-2 hafta içinde hızla başlar. Günde tek dozda ya da anksiyolitik etkisinden faydalanmak için gün içine ya da olarak verilebilir.

Genel olarak 10 mg/g doz önerilir. 15 mg/g dozu negatif semptomlara daha fazla etkilidir. Eliminasyon yarı ömrünün uzadığı yaşlılar, bayanlar ve sigara içmeyen kişilerde başlangıç dozu düşük (5 mg/g) tutulmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

İlaç etkileşim ihtimali düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir. Serum lityum düzeyini etkilemez. Karbamazepin ile birlikte kullanımında, olanzapinin metabolizmasını artırarak kan düzeyini düşürür.

YAN ETKİLERİ

Ağız kuruluğu, hafif sedasyon, hipotansiyon, parestezi, geçici ve asemptomatik karaciğer enzim yükseliği, QT uzaması, kilo artışı ve az oranda akatizi ve tremor yaptığı bildirilmiştir. EPS, haloperidol ile kıyaslandığında daha az görülür. % 1 oranında geç diskinezi bildirilmiştir. Kilo alımı, haloperidole göre daha fazladır. Akut fazda 2-3 kg artış saptanmıştır. 2 gün ile 3.5 yıl arasında değişen tedavi ile hastaların % 40.5'inde % 7 veya daha fazla kilo alımı tesbit edilmiştir.

Ağız kuruluğu haloperidole göre daha fazla bulunmuştur. Prolaktin yükselir ancak tüm veriler ele alındığında, ortalama yükselme normalin üst seviyesini hiç geçmemiştir ve haloperidol ile kıyaslandığında yükselme hafif ve geçicidir. NMS içinse araştırmalar henüz yetersizdir (4,24,25,26).

SERTİNDOL

Serotonin-dopamin antagonistidir. 5HT₂, D₁, D₂, D₃, NE ve alfa reseptör blokajı yapar. Mezolimbik dopamin nöronları üzerine seçici etkisi olduğu bildirilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda 20-24 mg/g dozlarda plaseboya üstün, haloperidole denk antipsikotik etkisi olduğu, negatif belirtiler üzerine de yine bu dozlarda anlamlı etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Zimbroy ve ark. 1997'de yaptıkları çalışmada 497 şizofren hastada 8 hafta süreyle; 12-20-24 mg/g dozlarında sertindol, 4-8-16 mg/g dozlarında haloperidol ve plasebo ile çift-kör çalışma yapılmış; negatif belirtilere sadece 20 mg/g sertindolün etkin olduğu görülmüştür. EPS, plasebo ve haloperidolden daha düşük bulunmuştur. EPS, 20 mg/g dozunda plasebodan daha düşük, 12-24 mg/g plaseboya eşit bulunmuştur. Bu çalışmalar ışığında gerek etkinlik gerekse yan etki açısından en etkin doz 20 mg/g görülmektedir. İlaç alındıktan 8-10 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü: 60 saattir. Günde tek doz olarak alınır.

YAN ETKİLERİ

Burun tıkanıklığı, ejakülasyon volümünde azalma, QT uzaması, sedasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme ve kilo artışı görülebilir. Akatiziyi azalttığı tesbit edilmiştir (4,27).

SEROQUEL

Dibenzotiazepin piperazin grubu olan seroquel alfa₁, 2, D₁, D₂, 5HT₂ reseptör antagonizması yapar. Erken klinik çalışmalarda ortostatik hipotansiyon ve düşük EPS yan etki riski göstermiştir. Yapılan iki plasebo kontrollü çalışmada, haloperidole denk antipsikotik etki gösterdiği ve EPS yan etkisinin plaseboya denk olduğu bulunmuştur. Başağrısı, ajitasyon ve kilo alma görülebilir (4).

ZİPRASİDON

Benzisotiazol piperazin grubu olan ziprasidon, seroquel gibi D₂ afinitesi yüksek olan 5HT_{2c}, 5HT_{1c}, D₂ ve alfa₁ antagonistidir. Aynı zamanda NE reuptake blokörü ve 5HT_{1a} agonistidir. 5HT₂/D₂ antago-

nistik etki oranı risperidondan daha yüksektir. 120-160 mg/g dozlarda haloperidole denk antipsikotik etkisi olduğu bildirilmiştir. İlaçla ilgili araştırmalar devam etmektedir (4).

SÜLPİRİD

Bazı yönleri ile klasik antipsikotiklere benzemekle birlikte, dezinhibitör özellikleri ve sedasyona yol açmaması nedeniyle atipik nöroleptik sayılmaktadır. D2 reseptörlerine seçici afinitesi vardır. Negatif belirtili hastalarda 200-600 mg/g, pozitif belirtili hastalarda ise 800-1600 mg/g dozlarında etkilidir (3,4,13). Benzamid grubunun en eski ve en iyi bilinen örneklerindedir.

- Daha çok presinaptik bölgelerdeki D2 reseptörlerine seçici bir bağlanma gösterir.
- Dopaminerjik nöronlarda nöronlardaki dopamin "turnover"ını artırır.
- Yüksek dozlarda katalepsi oluşturmaz ya da atipik katalepsi yapar.
- Düşük dozlarda lokomasyon (hareket) davranışını, yüksek dozlarda ise stereotipik davranışı inhibe eder.

Tipik nöroleptiklerden farkı daha az EPS yapması ve antidepresif etkinliğinin olmasıdır. 800-2300 mg/g dozlarında güçlü antipsikotik, 100-300 mg/g dozlarında ise antidepresif etkinliği vardır. Sülpiridin uzun süreli kullanımında, dopaminerjik reseptör aşırı duyarlılığı yaratmaması ya da çok az yaratması, maymun çalışmalarında ise geç diskinezi belirtilerini bastırıcı nitelikler göstermesi nedeniyle tardiv diskinezi yaratmayacağı bildirilmiştir. Sülpirid, pozitif semptomlar üzerine en az klorpromazin kadar, negatif semptomlar (özellikle de otizm) üzerine klorpromazinden daha etkili bulunmuştur (2).

REMOKSİPİRİD

Remoksipirid, orta derecede D2 ve oldukça zayıf D1 blokajı yapan bir ilaçtır. D2 blokajı etkisi, klorpromazinden zayıftır. Sigma reseptörlerine daha yüksek afinite gösterdiği, fakat bu konuda haloperidolden zayıf olduğu bildirilmiştir. Tiyoridazin ile karşılaştırmalı bir çalışmada, antipsikotik etkinlikleri denk ya da tiyoridazin üstün bulunmuş, fakat sedasyon, antikolinerjik etkiler ve otonomik disfonksiyon gibi yan etkiler remoksipirid de daha düşük olarak saptanmıştır. Haloperidol ile yapılan karşılaştırmalı

bir çalışmada ise haloperidole denk antipsikotik etki saptanmıştır ve daha düşük EPS ve otonomik yan etki görülmüş-tür. Ayrıca daha az prolaktin artışına neden olmaktadır.

Son zamanlarda bazı aplastik anemi vakalarıyla bağlantılı bulunmuş olması, ilacın güvenirliliğine gölge düşürmüş ve FDA onayı almasını geciktirmiştir. Doz aralığı 150-600 mg/g olarak kabul edilmektedir. 150 mg/g ile iki dozda başlanır ve devam edilir. Yaşlılarda ve sürdürüm tedavisi sırasında 75-150 mg/g'lık doz yeterlidir. Yanılama ömrü: 3-7 saattir. Uykusuzluk ve yorgunluk en belirgin yan etkisidir (3,4,28).

MELPERON

Butirofenon grubu bir ilaçtır. 5HT2 blokajı ve zayıf D2 blokajı yapar. Avrupa'da 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Antiepileptik etkinliği olan tek antipsikotiktir. Önce delirium tedavisinde ve geriatrik psikiyatride kullanılmış, psikoz tedavisindeki etkinliği daha sonra yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.

Tedaviye dirençli hastalarda 3 aydan uzun süreli kullanımında ilaca yanıt oranını klozapine yakın düzeyde bulan çalışmalar vardır. Önerilen doz; 200-600 mg/g'dir. Hastanın yaşı, kilosu ve tedaviye yanıtı gözönüne alınarak 1200 mg/g'a çıkılabilir. EPS ve tardiv diskinezi riski düşüktür. Bunun yanı sıra melperonun kullanımı sırasında priapizm olguları bildirilmiştir (3,4).

SONUÇ

Psikofarmakolojik gelişim, son yüzyıl içinde, özellikle de son elli yılda hızla ilerlemiştir. Klorpromazin keşfiyle başlayan süreç, tipik ve potent nöroleptiklerin tedavide yaygın kullanımı ile devam etmiş; pozitif semptomlarda yüz güldürücü tedavi sonuçlarına rağmen negatif semptomlarda beklenen etkinliğin sağlanamaması yanı sıra özellikle ekstrapiramidal yan etkilerin ve tardiv diskinezi gibi kalıcı geç etkilerin ortaya çıkışıyla yeni arayışlar içine girmeyi zorunlu kılmıştır.

Klozapinin bulunmasıyla şizofreni ve benzeri psikozların tedavisinde yeni bir umut doğmuştur. Yan etkiler nedeniyle önceden sınırlı tedavi edilebilen ve

negatif belirtilerin yoğun olduğu hastalara yeni bir kapı aralanmıştır. Yüksek klinik etkileri ile hastaneye yatış sayısında ve süresinde belirgin azalma yapması, bilişsel işlevleri artırıcı etkisi, sosyal fonksiyonlarda düzeltme yapması ve dolayısıyla yaşam kalitesinde artış bu hastalar için oldukça önemli kazançlardır. Ayrıca atipik nöroleptik ilaç araştırmaları ile şizofreni patofizyolojisinin gözden geçirilmesi sağlanmıştır.

Klinik etkinlikte, psikomotor aktivite artışının azaltılmasında tipik nöroleptikler kadar etkinlik gösteremedikleri konusundaki eleştirilere rağmen, hastaların ilacı tolere edebilme derecelerine bakıldığında atipik nöroleptiklerin özellikle ömür boyu tedavi gerektiren bu tür hastalıklardaki üstünlüğü gözardı edilemez.

Klozapin kullanımında agranülositozis riski olması, olanzapin ve risperidonu yakın gelecekte daha ön çıkaracak gibi görünmektedir. Ancak halen ulaşılmayan bir kısım hasta için arayışlar hep sürecektir.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 2,67. Konu: Nöroleptik ilaçlar. s.1911-29, Ankara, 1992.
2. Ceylan ME: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. Cilt 1. Şizofreni Bölüm IVC: Farmakoterapi/Atipik nöroleptikler. s.602-44, İstanbul, 1993.
3. Kültür S, Mete L: Şizofreni. Güleç C, Köroğlu E (eds). Psikiyatri temel kitabı. Cilt 1, Bölüm 16, s.321-53, Ankara, 1997.
4. Van Kammen DP, Marder SR: Clozapine-serotonin and dopamine antagonists. Kaplan HI, Sadock BJ (eds). Comprehensive textbook of psychiatry. Part 2, 6. edition. p.1979-2022, Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
5. Ceylan ME, Erdiş F: Nöroleptikler. Klinik psikiyatri bülteni. 6(1-4):11-27, 1996.
6. Kapur S, Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 153:466-76, 1996.
7. Hippus H: The history of clozapine. Psychopharmacology 99:53-5, 1989.
8. Meltzer HY: Dimensions of outcome with clozapine. Br J Psychiatry 160(Suppl 17):46-53, 1992.
9. Meltzer HY: Clozapine: Is another view valid? (ed). Am J Psychiatry 152:821-25, 1995.
10. Wilson WH: Clinical review of clozapine treatment in a state hospital. Hospital and Community Psychiatry 43:700-3, 1992.
11. Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA: Time to clozapine response in a standardized trial. Am J Psychiatry 154:1243-47, 1997.
12. Meltzer HY, Okaylı G: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry 152:183-90, 1995.
13. Buckley PF, Meltzer HY: Treatment of schizophrenia. Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). Textbook of Psychopharmacology. 4. ed. American Psychiatric Press, Washington 615-39, 1995.
14. Evren C: Klozapin: Bir gözden geçirme: Klinik Psikiyatri Bülteni 1-4:28-33, 1996.
15. Meltzer HY: Clozapine: Pattern of efficacy in treatment-resistant schizophrenia: Novel Antipsychotic Drugs. Raven Press, Newyork 33-46, 1992.
16. Uygur N, Türkcan SA, Yeşilbursa D, Menteşoğlu H: Huntington Kore'sinde klozapin kullanımı. Bahar Sempozyumu Özet Kitabı 1998, s.58.
17. Kimmel SE, Calabrese JR, Woysville MJ, et al: Clozapine in treatment-refractory mood disorders. J Clin Psychiatry 55:91-3, 1994.
18. Abay E, Karşın E: Psikiyatride laboratuvar ve tanısal testler. Güleç C, Köroğlu E (eds). Psikiyatri Temel Kitabı. 5:115, Ankara, 1997.
19. Gertach J, Peacock L: Motor and mental side effects of clozapine. J Clin Psychiatry 55:107-9, 1994.
20. Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 151:825-35, 1994.
21. Davis JM, Janicak PG: Risperidone: A new, novel (and better?) antipsychotic. Psychiatric Annals 2:78-87, 1996.
22. Daniel DG, Goldberg TE, Weinberg DR, et al: Different side effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A pilot study. Am J Psychiatry 153:417-19, 1996.
23. Huttunen MO, Piepponen TR, et al: Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel group trial. Acta Psychiatrica Scand 91:271-77, 1995.
24. Sayar K, Saygılı S: Yeni antipsikotikler. Bir gözden geçirme. Klinik Psikiyatri Bülteni 4:1-4, 1995.
25. Evren C: Olanzapin: yeni "atipik" antipsikotik. Klinik Psikiyatri Bülteni 8:74-80, 1998.
26. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, et al: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry 154:457-65, 1997.
27. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al: Controlled dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 154:782-91, 1997.
28. Birsöz S, Turgay A: Psikiyatride ilaç tedavisi. Psikotik bözüklükler ve antipsikotik ilaçlar. 1994; 167-98.