

Atipik Antipsikotiklere Genel Bakış

Atilla SOYKAN*

ÖZET

Klasik antipsikotikler şizofreni hastalarında belirgin yararları gösterilmiş ilaçlar olmalarına rağmen bu ilaçların kullanımları ciddi yan etkiler ve bazı hastalarda özellikle negatif semptomlar olmak üzere bazı psikotik semptomlarını tedavi etmede yetersiz kalmaları nedeniyle sınırlıdır. Klozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, sertindol ve ziprasidon dahil olmak üzere, yeni atipik antipsikotikler ise, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, reseptör bağlanma profilleri, klinik etkinlik ve yan etki profilleri yönünden önemli farklılıklar göstermektedirler. Bu yeni ilaçlar tardif diskinezi ve hiperprolaktinemi gibi yan etkiler de dahil olmak üzere daha az ekstrapiramidal yan etki oluştururken, pozitif semptomlarda eşdeğer ve negatif semptomların tedavisinde klasik antipsikotiklerden daha etkili olmaktadır. Bu makalede, atipik antipsikotiklerin, özellikle reseptör bağlanma özelliklerinden yola çıkarak olası etki mekanizmaları, klinik etkiler ve yan etkileri gözden geçirilmiştir. Atipik antipsikotiklere geçiş stratejileri ve işlevsellik düzeyine olan etkileri de tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Atipik antipsikotikler, klozapin, risperidon, olanzapin, quetiapin, sertindol, ziprasidon.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;Ek 1:13-21

SUMMARY

An Overview of Atypical Antipsychotics

The traditional antipsychotics provided substantial benefit for patients suffering from schizophrenia but their use were limited due to significant side effects and inadequacy in treating psy-

chotic symptoms, especially negative symptoms, in some patients. The new atypical antipsychotics, including clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, sertindole and ziprasidone, however, exhibit major differences in terms of receptor binding profile, clinical efficacy and side effect profile in comparison to traditional antipsychotics. These new drugs cause much less extrapyramidal side effects including tardive dyskinesia, hyperprolactinemia but equally effective in treating positive symptoms and more effective in treating negative symptoms. In this article possible mechanisms of action, especially in regard with the receptor binding properties, clinical effects and side effects of atypical antipsychotics are reviewed. Switching strategies and effects on the level of functioning are also considered.

Key Words: Atypical antipsychotics, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, sertindole, ziprasidone.

GİRİŞ

Şizofreni tarih öncesi çağlardan beri bilinmesine karşın etkin tedavi yöntemleri ancak 20. yüzyılda ortaya konabilmiş bir hastalıktır. İlk etkin tedavi yöntemi 1920'li yıllarda kullanılan insülin koma tedavidir. Bu tedavi yöntemi, kısa bir süre sonra yerini, göreceli olarak daha az invaziv olan elektrokonvulzif tedaviye bırakmıştır. 1950'li yıllarda ise klorpromazin ve benzeri etkili antipsikotik ilaçların bulunması ile şizofreni tedavisinde bir çığır açılmıştır. Uzun yıllar klorpromazin ve benzeri klasik antipsikotiklerin ortak özellikleri olan dopamin (D) reseptör antagonizması, şizofreni ve diğer psikozlarda ortaya çıkan etkiden sorumlu tutulmuştur (Glazer ve Johnstane 1997,

* Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Soykan ve ark. 1994). Ayrıca, dopamin agonisti maddelerin halüsinasyon, hezeyan ve düşünce bozuklukları oluşturduğunun saptanması da bu görüşü desteklemiştir. Dopamin reseptör tiplerine yönelik özgün çalışmalarda ise antipsikotiklerin D₂ blokaj potansiyeli ile klinik antipsikotik etkinin gücü arasında bağlantılar saptanmıştır (Heinz ve ark. 1996). Öte yandan, %30-50 olgunun klasik antipsikotiklere yeterince yanıt vermemesi, bazı olgularda pozitif semptomlar hafiflerken negatif semptomların düzelmemesi (Soykan ve Şarman 1994) ve hatta ağırlaşabilmesi, ortaya çıkabilen ekstrapiramidal sendromlar (EPS) ve tardif diskinezi (TD) riski bu ilaçlardan daha farklı özellikler gösteren antipsikotiklerin araştırılmasına neden olmuştur. Bu araştırmalar daha önce sentezlenmiş fakat ciddi yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmış klozapin üzerinde yoğunlaşmıştır. Atipik antipsikotiklerin prototipik örneği sayılan klozapin gerçekten de diğer antipsikotiklerden belirgin farklılıklar göstermektedir. Klozapin insanlarda minimal EPS ve TD riski oluşturmakta, farelerde antipsikotik etkinin bir bulgusu sayılan katalepsi oluşturmamakta ve göreceli olarak zayıf D₂ blokajı yapmaktadır. Bu ve diğer bazı özellikleri nedeniyle klozapin dopamin hipotezinde ve antipsikotik tedavi anlayışında değişiklikler yapılması gerektiğini ortaya koymuştur (Kinson ve Lieberman 1996, Soykan ve Şarman 1993).

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN ÖZELLİKLERİ

Atipik antipsikotikleri betimleyen ideal klinik özellikler şunlardır (Breier ve Buchanan 1998):

- 1) Şizofrenide görülen psikotik semptomlara etkili olmalıdırlar,
- 2) Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen, pozitif

semptomlara, primer ya da sekonder negatif semptomlara ve şizofreni hastalarında işlevselliği azaltan nörokognitif semptomlara etkili olmalıdırlar,

3) Parkinsonizm, akut distonik reaksiyonlar, akatizi gibi EPS veya TD semptomlarına ya hiç yol açmamalı ya da bu risk çok daha düşük olmalıdır,

4) Oligomenore ya da galaktore semptomlarına yol açan prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olmalıdırlar.

Klozapin dahil yeni atipik antipsikotikler bu özellikleri ancak kısmen karşılamaktadırlar. Örneğin, klozapin tedaviye dirençli şizofreni olgularının ancak %30-60'ında etkindir; negatif ve nörokognitif semptomlara etkisi ise sınırlıdır. Öte yandan 1, 3 ve 4. maddelerde belirtilen ölçütleri karşılamaktadır (Breier ve Buchanan 1998).

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERİN NÖROTRANSMİTTER DÜZEYİNDE ETKİLERİ

Atipik antipsikotikler göreceli olarak klasik antipsikotiklere göre daha az D₂ blokajı yaparken, diğer D reseptörlerine, serotonin (5-HT) reseptörlerine ve çeşitli nörotransmitterlere de etki etmektedirler (Tablo 1). Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin D sistemi ile bağlantılı olduğu kabul edilmekle birlikte, başta serotonin olmak üzere diğer nörotransmitterlere olan etkilerinin de antipsikotik etki ve yan etki profillerinde önemli olduğu düşünülmektedir (Kinson ve Lieberman 1996, Baymaster ve ark. 1996, Schotte ve ark. 1996).

Genetik çalışmalar en az 5 farklı D reseptörü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu reseptörler farklı beyin yörelerinde daha yoğun olarak bulunmakta, bu da özgün etkileri olabileceğini düşündürmektedir. D₂

Tablo 1. Atipik antipsikotiklerin klinik uygulama dozlarında reseptör bağlanma profilleri¹

Atipik Antipsikotik	Reseptör Bağlanması, Ki (nM) ²						Klinik Doz (mg/gün)
	D ₁	D ₂	5-HT _{2A}	M ₁	α ₁	H ₁	
Risperidon	75	3	0.6	-	2	155	4-8
Olanzapin	31	11	4	1.9	19	7	10-20
Sertindol	210	7.4	0.8	-	1.8	570	12-24
Klozapin	85	125	12	1.9	7	6	200-400
Quetiapin	455	160	220	120	7	11	50-750
Ziprasidon	330	9.7	0.3	-	12	5.3	60 üstü

¹ Baymaster ve ark. (1996) ve Schotte ve ark.'dan (1996) hazırlanmıştır,

² Ki değeri azaldıkça ilgili reseptörlere afinite artmaktadır.

reseptörleri çoğunlukla bazal gangliyonlarda; dopamin afinitesi D_2 reseptörlerine göre 10-100 kez daha fazla olan D_3 reseptörleri mezolimbik yollarda ve strial sistem dışı lokalizasyonlarda; D_4 reseptörü frontal korteks ve limbik alanlarda; D_2 reseptörlerine benzer dağılım gösteren ancak cAMP aktivasyonuna neden olan D_1 reseptörü frontal bölgede daha yoğun bulunmaktadır. Diğer D reseptörlerinden çok daha az yoğunluk gösteren ve cAMP bağlantılı D_5 reseptörleri ise hipotalamus ve hipokampal bölgede en yüksek konsantrasyonda olmak üzere korteks ve strial sistemde de bulunur. Ayrıca D_2 reseptörleri hem presinaptik yerleşimlidir ve D salınımını inhibe eder, hem de postsinaptik yerleşimlidir (Kinon ve Lieberman 1996, Breier ve Buchanan 1998, Seeman ve Von Tol 1993).

Atipik antipsikotiklerde D reseptörlerine afinite klasik antipsikotiklerden farklılık göstermektedir. Hemen hepsinde göreceli olarak D_1 ve D_2 afinitesi düşük, D_3 ve D_4 afinitesi yüksektir. D_3 ve D_4 afinitesinin yüksekliği ve seçiciliği ile EPS geliştirme riskinin azaldığı kabul edilmektedir (Roth ve ark. 1995). Öte yandan, remoksiprid gibi seçici D_2 antagonistlerinin daha az EPS göstermelerine rağmen, klozapin benzeri atipik antipsikotik etki göstermemeleri nedeniyle, yalnızca D reseptörleri üzerine olan etkinin atipik özellikleri açıklayamayacağı düşünülmektedir (Duinkerke ve ark. 1993).

Atipik antipsikotiklerin ortak özelliklerinden biri de güçlü $5-HT_2$ reseptör blokajı yapmalarıdır. Bununla bağlantılı olarak günümüzde atipik antipsikotikleri "serotonin dopamin antagonistleri" olarak adlandırma eğilimi yaygınlaşmaktadır. $5-HT$ çeşitli beyin yörelerinde farklı etkiler ortaya çıkararak D nöronları üzerinde düzenleyici bir etki göstermektedir. Bu etki teorik olarak bir taraftan EPS ve TD riskinin azalmasına yol açarken, diğer taraftan atipik antipsikotiklerin negatif semptomlara etkisini açıklama potansiyeli de taşımaktadır (Kerwin ve Taylor 1996, Davis ve Janicak 1996, Stahl 1996, Soykan ve Şarman 1993).

Serotonin mezokortikal D nöronlarında ketleyici etkisi vardır. $5-HT_2$ blokajı sonucunda bu ketlenme tersine çevirilebilmekte ve frontal loblarda D işlevlerinde artma olabilmektedir. D işlevlerinin frontal loblarda azalması negatif belirtilerin gelişimi ile ilgili gözükmektedir ve $5-HT_2$ blokajı ya da başka bir yolla sağlanan D artışı ise negatif semptomlarda azalmaya

yol açabilir (Soykan ve Şarman 1993, Breier ve Buchanan 1998). Bu olasılığı destekleyen klozapin ile ilgili bulgulardan aşağıda bahsedilmiştir. Ritanserin özgün olarak $5-HT_2$ blokajı yapar ve negatif semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir (Duinkerke ve ark. 1993). Ayrıca, $5-HT_2$ blokajı bazal gangliyonlarda ve nigrostrial sistemde D salınımını arttırıcı etki gösterir. Söz konusu etki, D nöronlarında presinaptik yerleşimli $5-HT_2$ reseptörlerinin bulunması, bu reseptörlerin serotonin ile uyarılması ile tonik inhibitör etkinin ortaya çıkması ve D salınımının azalması, öte yandan atipik antipsikotiklerde de gözlenen $5-HT_2$ blojı ile, tersine, bu etkinin D artması ile sonuçlanması ile açıklanmaktadır. Bu etkileşim klinik uygulamaya EPS semptomlarının azalması şeklinde yansımaktadır (Stahl 1996, Breier ve Buchanan 1998, Kinon ve Lieberman 1996).

Atipik antipsikotikleri klasik antipsikotiklerden ayıran temel özellik $5-HT_2$ ve D_2 reseptörlerini farklı oranlarda bloke etmeleridir ve ortaya çıkan farklı etkiler bu iki reseptörün birbirleriyle etkileşimi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Eşzamanlı olarak $5-HT$ reseptörleri bloke edildiğinde, antipsikotik etki için daha az D_2 blokajı yeterli olmaktadır. Tek başına $5-HT_2$ blokajının yeterli antipsikotik etki sağlamadığı ritanserin ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Breier ve Buchanan 1998). Atipik antipsikotikler mezolimbik D_2 reseptörlerini bloke ederek antipsikotik etki gösterirler. Ayrıca, eş zamanlı olarak bir taraftan nigrostrial sistemde D_2 reseptörlerini bloke ederek dopamin işlevlerini azaltırken, diğer taraftan $5-HT_2$ reseptörlerini de bloke ederek dopamin salınımını arttırmakta ve özellikle D_2 blokajının göreceli olarak daha az olduğu klinik dozlarda EPS riskini azaltmaktadırlar. Güçlü bir $5-HT_2$ blokajı olan tiyoridazin etkin dozlarda $5-HT_2$ reseptörlerinin yoğunluğunu bloke etmesine ve göreceli olarak az EPS ortaya çıkartmasına rağmen aynı dozlarda, atipik antipsikotiklerin aksine, güçlü bir şekilde D_2 reseptörlerini de bloke etmekte ve bu nedenle klozapin benzeri atipik etki göstermemektedir. Ayrıca, tartışmalı olmakla birlikte, bazı yazarlar adrenerjik blokajın antipsikotik ajanların etkilerine katkıda bulunduğunu düşünmektedirler (Stahl 1996, Moore 1995).

Klasik antipsikotikler, klinik etkin dozlarda putamende yer alan D_2 reseptörlerinin %65-90'ını işgal ederken, klozapinde bu oran %40-50 düzeyinde kalmaktadır. Tersine limbik alanlarda bu oran %80-90 düzeyine çıkmaktadır. Öte yandan, klozapin, $5-HT_2$

reseptörlerini, D₂ reseptörleriyle karşılaştırıldığında 10 kez daha güçlü olarak bloke eder (Farde ve ark. 1992). Diğer atipik antipsikotiklerde de değişen oranlarda fakat klasik antipsikotiklerden farklı düzeylerde D₂/5-HT₂ blokajı saptanmaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile ne düzeyde 5-HT₂ ve D₂ blokajının optimal etki sağladığı araştırılmaktadır (Stahl 1996).

Atipik antipsikotikler ayrıca, muskarinik, histaminik, α adrenerjik reseptörlere de etki etmekle birlikte, bunun antipsikotik etkiden çok yan etkiler ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Stahl 1996, Casey 1996). Bu ilaçlarla görülebilen yan etkilerin genel bir dökümü ve görülme sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir.

KLOZAPİN (LEPONEX)

Klozapinin aktivitesinden yola çıkarak atipik antipsikotiklerin ya farklı dopamin reseptörleri üzerine ya da serotonin gibi diğer nörotransmitterlere etkisi ile antipsikotik etki ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir. Öncelikle klozapinin mezolimbik dopamin sistemine özgün olarak etki ettiği ve bu nedenle EPS ve TD ortaya çıkarmadığı düşünülmektedir. Ventral Tegmental alandan kaynaklanan D nöronları, diğer adıyla A10 hücre grubu, nükleus akkübens, amigdala ve neokortekse projekte olarak mezolimbokortikal D sistemini oluşturmaktadır. Bu projeksi-

yon şizofrenide görülen semptomlarla ve D blokajının antipsikotik etkilerinden başlıca sorumlu tutulmaktadır. Buna karşın, substansiya nigradan köken alan A9 hücre grubu kaudat nükleus ve putamene projekte olarak nigrostriyal D yollarını oluşturmaktadır. Bu yolak bir taraftan antipsikotiklerin EPS ve TD yan etkilerini açıklarken, diğer taraftan şizofrenide görülen bazı davranışsal semptomlarla da ilgili gözükmektedir. Tablo 3'ten görülebileceği gibi bazı atipik antipsikotikler yalnızca A10 üzerine etki gösterirken, bazıları her iki sisteme etki etmektedir (Breier ve Buchanan 1998, Stahl 1996, Skarsfeld 1995, Stockton ve Rasmussen 1996).

Haloperidolün akut etkisi olarak hem A9 hem de A10 nöronlarında ateşleme hızı artmakta, oysa klozapin ile bu etki A10 nöronlarıyla sınırlı kalmaktadır. Bu etki muhtemelen D₂ reseptör blokajı sonucunda negatif geribildirim düzeneğinin inaktive olması ile ilgilidir. Kronik uygulamada ise hem A9 hem de A10 yollarında haloperidol kullanımı ile D nöronlarının spontan aktiviteleri azalmakta, bu nöronlar "depolarizasyonla indüklenmiş blok" (DB) adı verilen bir mekanizma ile inaktive olmakta ve dopaminergic işlevlerde azalma ortaya çıkmaktadır. Klozapin ise aynı etkiyi yalnızca A10 yollarında göstermektedir (Soykan ve Şarman 1993, Stahl 1996, Breier ve Buchanan 1998, Kinon ve Lieberman 1996, Meltzer

Tablo 2. Antipsikotik ilaçlar ve yan etkileri^{1,2}

	Klasik Nöroleptikler	Klozapin	Risperidon	Olanzapin	Sertindol
EPS	+ / +++	0	0 / ++	0	0
TD	+++	0	?	?	?
Konvulziyon	0 / +	+++	0	0	0
Sedasyon	+ / +++	+++	+	+	0
Nöroleptik malign sendrom	+	+	+	?	?
Ortostatik hipotansiyon	+ / +++	0 / +++	+	+	+
QT uzaması	0 / ++	0	0 / +	0 / +	++
Karaciğer enzimlerinde artma	0 / ++	0 / +	0 / +	0 / +	0
Antikolinergik etki	+ / +++	+++	0	+	0
Agranülositoz	0	+++	0	0	0
Prolaktin yükselmesi	++ / +++	0	0 / ++	0	0
Ejekülat hacmi azalması	0 / +	0	0	0	++
Kilo alma	0 / ++	+++	++	++	++
Nasal konjesyon	0 / +	0 / +	0 / +	0 / +	++

¹ Semboller; 0= yok ya da plasebo ile eşdeğer düzeyde, + = hafif, ++ = orta derecede, +++ = belirgin, ? = eldeki bilgiler yetersiz,

² Casey'den (1996) yararlanılarak hazırlanmıştır.

Tablo 3. Kronik tedavi ile antipsikotiklerin nigrostriyal (A9) ve mezolimbik (A10) dopaminerjik hücrelerde ateşlemeyi engellemesi^{1,2}

Antipsikotikler	Nigrostriyal (A9)	Mezolimbik (A10)
Risperidon	(+)?	(+)
Olanzapin	(-)	(+)
Haloperidol	(+)	(+)
Sertindol	(-)	(+)
Klozapin	(-)	(+)
Quetiapin	(+)?	(+)
Ziprasidon	(+)?	(+)
Klorpromazin	(+)	(+)

¹ Skarsfeld (1995), Stockton ve Rasmussen'den (1996) hazırlanmıştır.

² Sembollerin anlamı; (+) = mevcut, (-) = saptanmadı, (+)? = şüpheli mevcut.

1991). Depolarizasyon bloğunun geç ortaya çıkması, antipsikotik etkinin gözlenme süresi ile paralellik göstermektedir. Klozapinle A9 yolaklarında etki ortaya çıkmayışı ile bu ilacın kullanımı ile EPS ve TD oluşmaması bağlantılıdır. Lokal katekolamin salınımını ölçen teknikler de klozapinin A10 veya mezolimbokortikal D salınımını, A9 veya nigrostriyal D salınımına göre tercihli olarak engellediğine işaret etmektedir (Meltzer 1991). Öte yandan, klozapin dahil antipsikotik etkili ilaçlar DB oluşturmalarına rağmen sinir son ucundan D salınımının değişmediğini destekler veriler de saptanmaktadır (Ickhiawa ve Meltzer 1990). Dahası, klozapinin prefrontal D aktivitesini arttırdığı, buna karşın D₂ blokajı etkisinin zayıf olması nedeniyle göreceli olarak bu alanda D aktivitesini arttırabileceği de bildirilmiştir (Moghadam ve Bunney 1990). Bu bulgulardan yola çıkarak, klozapinin prefrontal D işlevlerini arttırarak negatif semptomlara, nükleus akkumbens D işlevlerini azaltarak pozitif semptomlara etkili olabileceği, nigrostriyal yolakları etkilememesi nedeniyle de EPS veya TD oluşturmadığı ileri sürülmektedir (Soykan ve Şarman 1993).

RİSPERİDON (RİSPERDAL)

Risperidon 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, D₂ ve H₂ reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırken, düşük D₁ afinitesine sahiptir. Düşük dozlarda katalepsi oluşturmaz, EPS riski azdır. Yüksek dozlarda ise haloperidole benzer düzeyde EPS riski vardır (Kerwin ve Taylor 1996). Günde 6 mg ve 4 hafta risperidon kullanımı ile D₂ reseptörlerine %80, 5-HT₂ reseptörlerine ise %85

oranında bağlandığı saptanmıştır (Farde ve ark. 1995) Tablo 4'de risperidonun farmakolojik özellikleri olan-zapinle karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Plasebo kontrollü-kör yöntemli, haloperidol ile 8 hafta süreyle karşılaştırmalı ve toplam 523 hastanın katıldığı çok merkezli çalışmanın sonuçları 6 ila 16 mg dozlar arasında risperidonun 20 mg haloperidole en az eşdeğer düzeyde etki gösterdiğine işaret etmektedir. Risperidon sosyal ve duygusal içe çekilme gibi negatif semptomlara, anksiyete, depresyon ve hostilite üzerine haloperidolden daha etkili bulunmuştur (Bendler 1997). Ortalama bir şizofreni hastasında optimal doz 4-8 mg/gün düzeyindedir ve bu dozlarda EPS geliştirme riski düşüktür; daha yüksek dozlarda antipsikotik etki belirgin olarak artmamakta, buna karşın yan etkilerin görülme sıklığı artmaktadır. Tedavi ile beklenen etkiler çoğunlukla ilk iki haftada gözlenmeye başlamaktadır; bu süre içinde etki gözlenmeyenlerde doz yükseltilmelidir (Davis ve Janicak 1996). Bir yıl süre ile ortalama 8.2 mg/gün dozda risperidon kullanan şizofreni olgularında kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeği (BPRS) ile %37 oranında düzelleme saptanmış, olguların %62'sinde düzelleme %50 ya da daha fazla olmuştur (Davis ve Janicak 1996). DeWilde ve Dierick (1991) ise 57 hafta sonunda olguların %80'inde BPRS ile "çok iyi" ya da "iyi" düzeyde yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Tedaviye dirençli şizofreni olgularındaki etkinliği ise klozapinle karşılaştırılabilecek düzeydedir (Bondolfi ve ark. 1995). Postural hipotansiyon, sedasyon, EPS, prolaktin seviyelerinde yükselme en sık gözlenen yan etkilerdir (Casey 1996).

Tablo 4. Olanzapin ve risperidonun farmakolojik özelliklerinin karşılaştırması¹

	Olanzapin	Risperidon
Emilim	Yiyeceklerden etkilenmez	Yiyeceklerden etkilenmez
Proteine bağlanma	%93	%92-95
Metabolizma	Karaciğer	Karaciğer
Ana yol	Glukronidasyon	Hidroksilasyon (CYP-450 2D6)
Diğer	Demetilasyon (CYP-450 1A2) Hidroksilasyon (CYP-450 2D6)	
Aktif metabolit	Yok	Var (9-Hidroksirisperidon) (CYP-450 2D6 ile yıkılmakta)
Yarı ömür	31 saat	3-23 saat
CYP-450 etkileşimi	CYP-450 enzimleriyle ve diğer ilaçlarla önemli bir etkileşimi yok	CYP-450 2D6 inhibitörü ilaç kullananlarda ve metabolizma sorunu olan bireylerde yarı ömrü uzar; EPS artabilir
Doz ve uygulama	Tavsiye edilen günlük başlangıç ve idame doz günde bir kez 10 mg	Başlangıç dozu, günde iki kez 1 mg; Üç günde bir titre ederek iki kez 3 mg'a çıkarılır

¹ Bendler'den (1997) yararlanılarak hazırlanmıştır.

OLANZAPİN (ZYPREXA)

Olanzapin prelinik çalışmalarda klozapine hem kimyasal yapı olarak hem de etkinlik açısından benzerliği ile dikkati çekmiştir. Reseptör afinite profili geniştir ve D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, H₁, α₁ ve M reseptörlerine bağlanır. Klozapine göre D₂ afinitesi yüksektir ve nikotinik reseptörlere bağlanmaz; bu fark daha düşük dozlarda antipsikotik etkinin görülmesi ve nikotinik reseptörlerle ilgili yan etkilerin ortaya çıkmamasını açıklayabilir (Tamminga ve Lahti 1996). Bu ek sayıda olanzapin ile ilgili özellikler diğer yazarlar tarafından geniş bir biçimde ele alınmıştır.

SERTİNDOL

Sertindol 5-HT₂, D₂, D₄, α₁ reseptörlerine bağlanır, çok düşük EPS ve antikolinergik etkileri vardır. Hayvanlarda D aktivitesi ile düzenlenen motor işlevlerde zayıf etkilidir. Ağızdan kronik kullanımda, diğer antipsikotikler gibi, mezolimbik A10 D nöronlarının spontan ateşlemelerini inhibe ederken, klasik antipsikotiklerin tersine nigrostriyal A9 D nöronlarının spontan ateşlemelerine inhibitör etkisi 100 kez daha azdır. Yarılanma ömrü 3 gündür (Fleischhacker ve Hummer 1997, Skarsfeldt ve Perregaard 1990).

Klinik olarak plasebo kontrollü çalışmalarda antipsikotik etkisi teyid edilmiştir. Haloperidol (16 mg),

plasebo, sertindolün (20 ve 24 mg) karşılaştırıldığı ve her grupta 110-120 şizofreni hastası bulunan bir çalışmada pozitif semptomlarda haloperidole eşdeğer etki saptanmışken, negatif semptomlarda haloperidolün iki katı güçlü etki ortaya çıkmıştır (Martin ve ark. 1994). Benzer desenli bir diğer çalışmada ise yalnızca sertindol 20 mg/gün alan grupta negatif semptomlarda düzelme saptanmışken, haloperidol ve plasebo ile belirgin bir etki ortaya çıkmamıştır (Tamminga ve Lahti 1996). Tüm çalışmalarda sertindolün EPS ortaya çıkarıcı etkisi plasebo ile eşdeğer düzeyde kalmıştır.

Sertindol en dikkat çekici yan etkiler olarak nazal konjesyon, ejakülat miktarında azalma, EKG'de Q-T aralığında uzama ortaya çıkarmıştır.

QUETİAPİN (SEROQUEL)

Kimyasal olarak dibenzotiyazepin grubunda yer alan quetiapin 5-HT₂, D₁, D₂, α₁ reseptörlerine düşük afinite ile bağlanırken muskarinik ya da benzodiazepin reseptörlerine önemli düzeyde afinite göstermemektedir. Hayvan deneylerinde hem dopaminerjik hem de serotonerjik aktiviteyi inhibe etmektedir. A10 D nöronlarına selektif etkili olup olmadığı tartışmalıdır. Yarı ömrü 3 saat olmasına ve aktif metaboliti bulunmasına rağmen, günde iki kez verilmesi yeterlidir. Bir PET çalışmasında günde 3 kez 150 mg doz ile D₂

reseptör bağlanması %27 iken, 5-HT₂ reseptörlerinin %58'ine bağlandığı saptanmıştır (Fleischhacker ve Hummer 1997).

Altı hafta süreli bir çalışmada haloperidol (12 mg), plasebo ve çeşitli dozlarda quetiapin karşılaştırılmış ve pozitif semptomlarda 150-700 mg/gün dozlarda haloperidole eşdeğer etki saptanırken, negatif semptomlarda 300 mg/gün doz etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise 50 ve 450 mg/gün dozlar arasında etkinlik açısından önemli bir fark saptanmamıştır. Ajitasyon, sedasyon, başağrısı, postural hipotansiyon ve kilo alma en dikkati çeken yan etkileridir (Tamminga ve Lahti 1996). Ayrıca geçici nötropeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme ve serbest T₄ seviyelerinde azalma da bildirilmiştir (Fleischhacker ve Hummer 1997).

ZİPRASİDON

Ziprasidon benzisotiyazol-piperazin-indol grubunda yer alır. Zayıf a1 etki gösterirken, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} ve D₂ reseptör blokajı yapar. Ziprasidon, risperidona göre daha yüksek 5-HT₂/D₂ oranı gösterir. Muhtemelen A10 D nöronlarına selektif etki etmemektedir (Skarsfeld 1995). İlginç olarak ziprasidon, anti-depresanlara benzer şekilde noradrenalin ve serotonin geri alınımını da inhibe etmektedir ve bu etkinin klinik önemi bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde nöroleptik etkiyi araştıran davranışsal parametrelerde etkili bulunmuştur. Faz II çalışmalarında etkin doz ile

haloperidole eşdeğer etkinlik bildirilirken, EPS ve diğer yan etkilere pek rastlanmamaktadır. Bu ilaçla ilgili faz III çalışmaları gerek yan etki, gerekse anti-psikotik etkilerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERLE GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNE DÖNÜŞ

Atipik antipsikotikler yaşam kalitesini arttırmakta, belirgin semptom kontrolü ve tedaviye uyum sağlamakta, pek az yan etki göstermekte ve pek çok olumlu özellikleri nedeniyle şizofreni hastalarının hastalık öncesi günlük yaşamlarına dönme olasılıklarını ve işlevsellik düzeylerini arttırmaktadırlar (Glazer ve Johnstone 1997, Littrell 1996). Bir anlamda şizofreni hastasının topluma yeniden kazandırılması anlamına gelen bu gelişmeler, atipik antipsikotiklerin en önemli üstünlüklerindedir. Tablo 5'de 12 haftalık tedavi ile klozapin, risperidon ve olanzapin kullanan olgularda, çeşitli parametreler açısından işlevsellik düzeyinin değişimi ile ilgili bilgiler verilmiştir.

KLASİK ANTİPSİKOTİKLERDEN ATİPİK ANTİPSİKOTİKLERE GEÇİŞ

Bugün ülkemizde atipik antipsikotiklerden klozapin, risperidon ve olanzapin piyasaya sürülmüştür. İlk psikotik ataktan itibaren, hastaları klasik antipsikotiklerle görülebilen ve ciddi sorunlar doğurabilen yan etkilere maruz bırakmamak amacıyla, yeni antipsikotiklerin kullanılması gerektiği görüşü yaygınlık kazanmaktadır (Lieberman 1997). Ayrıca, bu ilaçların

Tablo 5. Klozapin, risperidon ve olanzapin kullanan olgularda 12 aylık tedavi sonunda çeşitli parametreler açısından işlevselliğinin değerlendirilmesi ^{1,2}

İşlev türü	Klozapin	Risperidon	Olanzapin
	%	%	%
Olağan tıbbi tedaviye katılım	100	100	100
Eğitimle ilgili işlevler			
Okula dönme	54	?	?
Lise sonrası eğitim alma	?	14	33
Meslek eğitimi alma	?	7	?
Bağımsız yaşama	18	40	50
İş hayatı			
Part-time çalışma	45	20	17
Full-time çalışma	12	?	?
Gönüllü çalışma	49	54	67
Sosyal aktivitelere katılım	62	74	67

¹ Değerlendirmeye alınan denek sayısı Klozapin için 65, Risperidon için 15 ve Olanzapin için 6'dır.

² Littrell'in (1996) çalışmasından hazırlanmıştır.

Tablo 6. Klinisyen, hasta ve aile açısından atipik antipsikotiklere geçme endikasyonları¹

Klinisyen bakış açısıyla	Hasta bakış açısıyla	Aile bakış açısıyla
İlaç tedavisine dirençli pozitif semptomlar	Pozitif semptomların yarattığı sıkıntılar; bunlara bağlı depresyon, anksiyete	Ajitasyon ve rahatsız edici davranışlar
İlaç tedavisine dirençli negatif semptomlar	Yaşamdaki amaçlarına ulaşamama	Bakıcı rolünün yarattığı emosyonel ve maddi sıkıntılar
İlaç tedavisine devam edilmesine rağmen nüks	Toplum içinde bağımsız yaşama becerisinin azalması	"Kriz" niteliğinde pekçok olayla uğraşma, gerileme
İlaç tedavisine dirençli EPS ve/veya TD	EPS veya TD'ye bağlı disfori, sıkıntı; Önlem olarak verilen yeni ilaçların yarattığı sıkıntılar	Yakınında TD veya EPS'ye bağlı semptomları ve sonuçlarını görmeyen yarattığı sıkıntılar
Hiperprolaktinemi (kadında amenore-galaktore, erkekte jinekomasti-empotans)	Benlik saygısı ve benlik imajının bozulması	Cinsel partnerde hayal kırıklığı ve engellenme

¹ Weiden ve ark.'dan (1997) hazırlanmıştır.

klasik antipsikotiklere göre üstünlüklerinin olması, kronik psikoz olgularında da kullanımını gündeme getirmektedir. Öte yandan, göreceli olarak stabil, önemli yan etkiler göstermeyen, tedaviye iyi yanıt veren olgularda hastanın kullandığı antipsikotiği değiştirmek akıllıca bir yaklaşım değildir. Benzer şekilde, bir antipsikotik ilaca geçmişte belirgin yanıt verdiği bilinen ve nüks gösteren olgularda da aynı antipsikotik denenmelidir. Bazı olgularda ise atipik antipsikotiklere geçme endikasyonu vardır. Bu endikasyonlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Atipik antipsikotiklere geçiş konusunda değerlendirme olgunun özelliklerine ve ihtiyaçlarına göre belirlenen bir hızda yapılmalıdır. Bu geçiş, genel olarak, yatarak ve ayakta tedavi gören hastalarda farklı şekillerde yapılmalıdır. Yatan hastalarda genellikle bir nüks sözkonusudur; atipik antipsikotiklere kısa sürede başlanabilir ve çoğunlukla hastalar etki ve yan etkileri gözleyebilecek kadar uzun süre yatarlar. Ayaktan tedavi gören hastalarda ise durum kısmen farklıdır. Hastalar, eski ilacı bırakma sonrasında ilk birkaç günde ortaya çıkabilecek antikolinerjik çekilme belirtileri (yorgunluk, bulantı, kusma ve diyare), psikoz alevlenmesi ya da anksiyete gibi gözükme

rebound akatizi, rebound distoni ve ilk ay içinde ortaya çıkabilen rebound parkinsonizm ve TD benzeri hareketlerle karakterize çekilme diskinezisi konularında bilgilendirilmelidir. Ayrıca yeni ilaç hakkında bilgi verilmeli, mucize beklenmeyeceği anlatılmalıdır (Weiden ve ark. 1997). Bu aşamada Nasrallah tarafından önerilen, 1 ay süreyle eski antipsikotiği aynı doz kullanırken yeni antipsikotiğin yavaş yavaş etkin doza yükseltilmesi ve 2. ay eski antipsikotiği haftada %25 azaltarak kesmek geçerli bir genel yaklaşım gibi gözükmektedir (Kişisel görüşme). Olgunun ihtiyacına göre bu geçiş hızı daha da yavaşlatılabilir.

SONUÇ

Günümüzde antipsikotik tedavi seçeneklerinde heyecan verici gelişmeler yaşanmaktadır. Genç yaşta başlayan, bireyin ve çevresindekilerin yaşam kalitesini belirgin olarak düşürebilen şizofreni hastalığında kullanıma giren atipik antipsikotikler bu bireylerde görülen işlevsellikle ilgili belirtilere de etkili olabilmektedir. Atipik antipsikotiklerin yan etki oluşturma oranlarının düşük olduğu göz önüne alındığında ilk epizod şizofreni olguları dahil olmak üzere, tedavide tercih edilmeleri mantıklı gözükmektedir.

KAYNAKLAR

Breier A, Buchanan RW (1998) Klozapin: güncel durumu ve klinik uygulamalar. Şizofrenide Yeni ilaç Tedavileri, A Breier (Ed), (Çev. Ö. Aydemir), Ankara, Medico Graphics Ajans ve Matbaası, s.1-15.

Baymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14:87-96.

Bendler K (1997) Atypical antipsychotics assessed at ACNP. *Advances in Psychiatric Medicine*, 2:1-4.

Bondolfi G, Baumann P, Patris M ve ark. (1995) A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia. 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Miami, Florida, May 20-25, Abstract.

- Casey DE (1996) Side effect profile of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 11):40-45.
- Davis JM, Janicak PG (1996) Risperidone; a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals*, 26: 78-87.
- DeWilde J, Dierick M (1991) Long term treatment of schizophrenic patients with risperidone. *Biol Psychiatry*, 19:675.
- Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AI ve ark. (1993) Ritanserin, a selective 5HT₂/1c antagonist, and negative symptoms in schizophrenia: a placebo-controlled double blind trial. *Br J Psychiatry*, 163:451-455.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry*, 49:538-544.
- Farde L, Nyberg S, Oxenstrierna G ve ark. (1995) Positron emission tomography studies on D₂ and 5-HT₂ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 15 (Suppl 1): 19-23.
- Fleischhacker WW, Hummer M (1997) Drug treatment of schizophrenia in 1990s. *Drug*, 53:915-929.
- Glazer WM, Johnstone BM (1997) Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 10): 50-54.
- Heinz A, Knable MB, Weinberger DR (1996) Dopamine D₂ receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 11):84-88.
- Ickhiawa J, Meltzer HY (1990) The effects of chronic clozapine and haloperidol on basal dopamine release and metabolism in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *Eur J Pharmacol*, 176: 371-374.
- Kerwin R, Taylor D (1996) New antipsychotics: a review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs*, 6:71-82
- Kinon BJ, Lieberman JA (1996) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology*, 124:2-34.
- Lieberman JA (1997) Factors that influence the out-come of first episode schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 15:2-6.
- Littrell KH (1996) Reintegration studies: maximixing outcomes. *J Clin Psychiatry*, 57:320-321.
- Martin PT, Grebb JA, Schmitz PJ ve ark. (1994) Efficacy and safety of sertindole in double-blind placebo-controlled trials of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 11:107.
- Meltzer HY (1991) The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*, 17:263-287.
- Moghaddam B, Bunney BS (1990) Acute effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 54:1755-1760.
- Moore NA (1995) Is the "A" in atypical really due to α_2 adrenoceptor antagonism. *J Psychopharmacol*, 9:155.
- Moore NA, Calligaro DO, Wong DT ve ark. (1993) The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs*, 2:281-293.
- Roth BL, Tandra S, Burgess LH ve ark. (1995) D₄ dopamine receptor binding affinity does not distinguish between typical and atypical antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 120:365-368.
- Schotte A, Janssen PF, Gommeren W ve ark. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124:57-73.
- Seeman P, Von Tol HM (1993) Dopamine receptor pharmacology. *Curr Opin Neurol Psychiat*, 6:602-608.
- Skarsfeld T (1995) Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain neurons in the rat. *Eur J Pharmacol*, 281:289-294.
- Skarsfeldt T, Perregaard J (1990) Sertindole, a new neuroleptic with extreme selectivity on A₁₀ versus A₉ dopamine neurons in rat. *Eur J Pharmacol*, 182:613-614.
- Soykan A, Atbaşoğlu C, Şarman C (1994) Nöroleptik tedaviye yanıt; bir izleme çalışması. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*, 3:241-252.
- Soykan A, Şarman C (1993) Şizofrenide heterojenite problemi üzerine. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1:47-54.
- Soykan A, Şarman C (1994) Negatif ve pozitif semptomlarda nöroleptik tedaviye yanıt; bir izleme çalışması. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*, 4:305-316.
- Stahl MS (1996) *Essential Psychopharmacology*. United Kingdom, Cambridge University Press, s.222-289.
- Stockton ME, Rasmussen K (1996) Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A₉ and A₁₀ dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology*, 14:97-104.
- Tamminga CA, Lahti AC (1996) The new generation of antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*, 11 (Suppl 2):73-76.
- Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L ve ark. (1997) Switching antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*, 58 (Suppl 10):63-72.