

# Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü\*

Dr. Mesut Çetin<sup>1</sup>, Dr. Atilla Turgay<sup>2</sup>

## ÖZET:

MODERN PSİKOFARMAKOLOJİNİN ELLİNCİ YILINDA KLORPROMAZİNDEN GÜNÜMÜZE ANTİPSİKOTİK TEDAVİNİN DÜNÜ BUGÜNÜ

İlk antipsikotik klorpromazin 1950 yılında sentezlendi, antipsikotik olarak etkili olduğu ancak iki yıl sonra 1952 yılında Fransa'da Delay ve Deniker tarafından bulundu ve yayınlandı. Geçen elli yıl boyunca yüzlerce antipsikotik sentezlenip kullanıldı ve halen kullanılmakta. Bir kısmı da yan etkilerinden dolayı terk edildi. Bilimsel gelişmelerin bazılarında olduğu gibi, tıp alanında da pek çok yenilik güzel raslantılar sonucunda keşfedilmiştir. Bu bağlamda psikiyatri alanında da güzel raslantılara örnekler vardır. Örneğin ilk antipsikotik klorpromazin ve ilk antidepresan iproniyazid birer rastlantı sonucu bulunmuşlardır. Ampirik olarak keşfedilen bu ilaçların etki mekanizmaları daha sonra bulunmaya çalışılmıştır. Antipsikotiklerin etki mekanizmaları da ancak seksenli yıllarda anlaşılmağa başlanmıştır, fakat hala tartışmalı noktalar devam etmektedir. Bu yazıda bir yandan bu elli yıllık serüven anlatılmaya çalışılırken, diğer yandan da antipsikotiklerin etki mekanizmaları, etki ve yan etki farklılıkları ile ilgili güncel tartışmalara son literatürlerin ışığında yer verilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** antipsikotik, pikofarmakoloji, farmakoterapi, nöroleptik, etkililik, yan etki

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:211-226**

## ABSTRACT:

ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IN THE FIFTIETH YEAR OF MODERN PSYCHOPHARMACOLOGY: AN UPDATE

Though the first antipsychotic, chlorpromazine, was synthesized in 1950, its efficacy as an antipsychotic was established and published by Delay and Deniker in France, fifty years ago in 1952. For the last 50 years, hundreds of new antipsychotic drugs has been synthesized and used. Some of them were withdrawn from the market because of adverse effects. As happened in many of scientific developments, many innovations in medicine field were found as a result of coincidents. There are also such exciting examples in psychopharmacology such as the first antipsychotic drug, chlorpromazine, and the first antidepressant, iproniazide. The mechanism of actions of these empirically developed drugs has been established in later researches. The mechanisms of actions of antipsychotic drugs were started to be understood in 1980s, but controversial points still exist. The aim of this article is to describe the fifty years of developments in antipsychotic drug treatment, and to focus on current opinions on the mechanisms of actions of antipsychotics, variations in efficacy and adverse effects of these drugs based on recent literature.

**Key words:** antipsychotic drugs, psychopharmacology, pharmacotherapy, neuroleptics, efficacy, side effects

**Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:211-226**

## 1.1- Tarihçe ve Nozoloji:

**A**ntipsikotik ilaçlar psikiyatride hem psikotik bozuklukların tedavisinde birincil olarak ve hem de bir çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde ek ilaç olarak sıklıkla kullanılan, yataklı tedavi kurumlarına gereksinimi azaltıp, hastaların bir çoğunu toplum içinde tedaviye kavuşturan önemli tedavi araçları olmuştur. İlk antipsikotik klorpromazin 1950 yılında sentezlendi, antipsikotik olarak etkili olduğu ise ancak iki yıl sonra 1952 yılında Fransa'da Delay ve Deniker tarafından bir rastlantı eseri bulundu. Başlangıçta klorpromazin ve benzeri ilaçlara 'nöroleptik' ismi verildi. 'Neuron' ve 'lepsi' kelimelerinin birleşiminden türetilen ve sinir sistemini tutan, hareketsiz hale getiren anlamındaki nöroleptik deyimini uzun süre kullanıldı (1).

Klorpromazin ve benzeri ilaçlar bazı deney hayvanların-

da (sıçan ve farelerde) katalepsi, lokomotor aktivitede spontan ve apomorfın ile indüklenen inhibisyon ile stereotipik davranışı, tırmanma davranışını ve köpeklerde kusmanın inhibisyonu gibi 'nöroleptiklere özgü belirtiler' olarak adlandırılan belirtileri oluşturmaktadırlar (2,3). Klorpromazin ve benzeri ilaçların bu etkileri nöroleptiklere özgü etkiler olarak kabul edildiğinden, yeni geliştirilen bir ilaç deney hayvanlarında bu belirtilere yol açmadığı takdirde, bu yeni ilacın nöroleptik olmadığı yargısına varılırdı. Bu bağlamda, ilk 'atipik' antipsikotik olan klozapin'in 1960 yılında kullanıma girdiğinde yukarıda saydığımız 'nöroleptiklere özgü belirtiler'i meydana getirmediğinden, ilk başlarda bir antipsikotik olamayacağı kanısına varıldı ve işte bu yüzden klozapin 'anomalili' veya 'atipik' bir nöroleptik olarak adlandırıldı (1). Klorpromazin ve benzeri ilaçlar, sonradan sentezlenen klozapin ve takipçisi ilaçlardan ayırt edilmeleri amacıyla "klasik= tipik ve-

<sup>1</sup>GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Klinik Direktörü, İstanbul-TURKEY,

<sup>2</sup>Scarborough Hastanesi Başhekimisi ve Toronto Üniversitesi Profesörü, Toronto-KANADA.

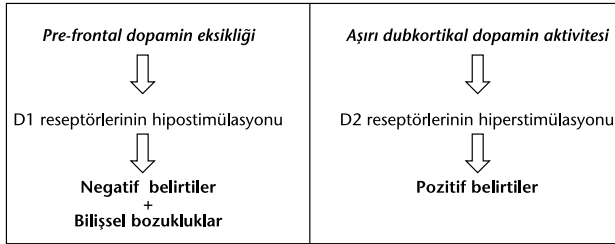
Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof.Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Klinik Direktörü, 81327 Kadıköy-İstanbul-Turkey.İstanbul. Telefon / Phone : +90(216) 349 3517 Elektronik posta adresi / E-mail address: mesutcetin@yahoo.com – mesutcetin@superonline.com

\*Marmaris'de 22-27 Ekim 2002 tarihinde yapılan 38. Ulusal Psikiyatri Kongresinde 'İkili Konferans' olarak sunulmuştur.

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Kasım 2002 / October 25, 2002

**Tablo 1. Dopamin reseptörleri, lokalizasyonları ve etki mekanizmaları (10)**

Dopamin Reseptör grubu	İlgili reseptörler	Lokalizasyonları
<b>D1'e benzer reseptörler</b> D1 ve D5 reseptörleri bir G-proteinini stimüle ederek c AMP'nin yapımını uyarırlar	<b>D1</b>	Kaudat-putamen, n.akümbens, olfaktor tüberkül
	<b>D5</b>	Hipokampüs
<b>D2'ye benzer reseptörler</b> D2, D3 ve D4 reseptörleri inhibe edici bir G-proteinini aktive ederek c AMP'nin yapımını inhibe ederler	<b>D2</b>	Kaudat-putamen, olfaktor tüberkül
	<b>D3</b>	Olfaktor tüberkül, hipotalamus, n. akümbens, serebellum
	<b>D4</b>	Frontal korteks, pons, bulbus

**Şekil 1. Şizofrenideki 'dopaminerjik dengesizlik' kuramı (12)**

ya birinci kuşak antipsikotikler" olarak adlandırılmışlardır.

1960'da klozapinin tedaviye girmesinden sonra 'atipik antipsikotik' kavramı gelişmeye başladı. Ancak, 1974'de Finlandiya'da klozapinin en korkulan yan etkisi olan agranülozitoz sonucu 8 hastanın ölmesi, bir anda bu ilaçları ikinci plana itti ve bir süre daha tipik antipsikotikler tahtlarını korudular. Tedaviye dirençli olgularda yaşanan çaresizliğe, aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacak olan birinci kuşak antipsikotiklerin oluşturduğu çok sayıda yan etki eklendiğinde seksenli yılların ortasından itibaren klozapin tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Yeni antipsikotikler üzerinde yine seksenli yılların ortasından itibaren araştırmalar yapılmaya ve doksanlı yıllarda da klinik ortamda giderek daha fazla kullanılmaya başlanmış ve bu ilaçları kullanan hastalarda 'nöroleptiklere özgü belirtiler' gözlenmediğinden 'nöroleptik' terimi yavaş yavaş terk edilerek, yerini 'antipsikotik' deyimine almaya başlamıştır.

Birinci kuşak antipsikotiklerin D2 reseptörlerini limbik sistemde bloke etmeleri prolaktin salgısını artırmakta ve striatuma bloke etmeleri ise tardif (=geç) diskinezi (TD)'yi de içeren ekstrapiramidal belirtiler (EPS) v.b. yan etkilerine yol açmaktadır. Birinci kuşak antipsikotikler beyinde striatal A9 nöronları ve limbik A10 nöronlarının her ikisini de bloke etmekte; ikinci kuşak antipsikotik ilaçların çoğunun ortak özelliği ise seçici olarak sadece limbik bölgelerdeki A10 nöronlarındaki D2'yi bloke etmeleridir. Ayrıca bu ilaçlar serotoninin 2A (5-HT<sub>2A</sub>) reseptörlerini de bloke etmektedirler, bu yüzden bu ilaçlara 'serotonin-dopamin

antagonist (SDA)'leri de olarak adlandırılmıştır (4-63).

Aripiprazol, sulpid ve amisulpid'in de içinde bulunduğu ilaçlar ise, yüksek derecede D2 reseptörü antagonisti etkilerine karşılık, orta derecede D3 blokajı yaparlar. Presinaptik dopamin otoreseptörlerine parsiyel agonist; postsinaptik D2 antagonisti etkilerinden dolayı, limbik bölgede dopamin miktarını azaltarak; striatal bölgede ise dopamin miktarını artırarak şizofreninin negatif belirtileri ve depresyon üzerine etkili oldukları saptandığından; bu ilaçlar bazı yazarlar tarafından 'dopamine sistem stabilizers= dopamin sistemi dengeleyicileri = üçüncü kuşak antipsikotikler' olarak da sınıflandırılmışlardır (37,38).

Bu yeni antipsikotikler: **kimyasal yapı olarak multipl reseptörlerle etkileşime girenler:** 'klozapine benzeyen ilaçlar' (*olanzapin, zotepin ve ketiapin*) ile; **kimyasal yapı olarak 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri için baskın bir seçiciliğe sahip olanlar:** 'klozapine benzemeyen ilaçlar' (*risperidon, ziprasidon, sertindol, amisulpid v.b.*) olarak da iki gruba ayrılabilir (6). Bu ilaçlar, değişik zamanlarda 'atipik = yeni = 2. ve 3. kuşak antipsikotikler' v.b. değişik isimlerle adlandırıldılar. Bu ilaçların ortak özellikleri tipik antipsikotiklerden daha az EPS yan etkilerine sahip olmaları, bilişsel işlevleri bozmamaları ve bazılarının depresif duygu durumu (*ziprasidon*) ve negatif belirtiler (*amisulpid ve aripiprazol gibi*) üzerine de etkili olmalarıdır.

## 1.2- Şizofreni ve Antipsikotik Tedavi ile İlgili Gerçekler:

1. Şizofrenlerin ve akrabalarının çoğunda nörolojik sili belirtiler (postür, dikkat, konuşma, SPEM, P300, v.b.) vardır.
2. Şizofrenlerin ve akrabalarının çoğunda nörobilişsel defisitler bulunmuştur.
3. Birinci kuşak antipsikotiklerin aksine yeni antipsikotikler bu bilişsel yetmezliği de düzeltmektedir.
4. Şizofreni, altta yatan patofizyolojileri farklı çok sayıda hastalığın oluşturduğu bir sendrom olup; pozitif ve negatif belirtiler yanında; bilişsel, ve agresif belirtilerle duygu durumuna ait belirtileri de içerir.

**Tablo 2. Antipsikotik ilaçların sınıflandırılması (11)**

TİP	SINIF	ÖRNEKLER
<b>Klasik=Konvansiyonel=Tipik =1. Kuşak Antipsikotikler</b>	fenotiazinler butirofenonlar tiyoksantinler difenilbutilpiperidinler	klorpromazin, tiyoridazin, trifloperidol, flufenazin, haloperidol, droperidol flupentiksol, zykloptentiksol pimozid, fluspiralin
<b>Atipik= Yeni =Serotonin-Dopamin Antagonisti= 2. Kuşak Antipsikotikler</b>	dibenzodiazepinler benziksazoller tanobenzodiazepinler dibenzotiazepinler imidazolidinonlar benzotiazolilpiperazinler	klozapin risperidon, iloperidon olanzapin ketiapin sertindol ziprasidon
<b>Atipik= Yeni = 3. Kuşak Antipsikotikler</b>	benzamidler kinolinonlar	amisulpid aripiprazol

**1.3- Birinci Kuşak Antipsikotiklerin Yan Etkileri (7):**

1. Pozitif semptomlara etkili iken, negatif semptomlara etkisiz, hatta onları artırıcı ve DEFİSİT SENDROMUNA YOL AÇICI etkileri vardır.
2. Şizofrenide %60-65 oranında komorbid görülen depresyonu artırıcı etkileri vardır.
3. EPS yan etkilerine, sonuçta SOSYAL STİGMA'ya yol açarlar.
4. Bilişsel fonksiyonları bozarlar.
5. Prolaktin salınımını artırıcı etkileri nedeniyle kadınlarda amenore ve galaktoreye; erkeklerde ise jinekomasti ve empotansa yol açarlar.
6. Antikolinergik, muskarinik, antihistaminik, alfa adrenerjik reseptör blokajı yapmaları nedeniyle sistemik yan etkilere yol açarlar.
7. Hastaların %30-45'i konvansiyonel antipsikotiklere dirençlidir.
8. Nörolojik:
  - Akut hareket bozuklukları (s.g. distoni, akatizi, diskinezi, akinezi),
  - Geç başlangıçlı hareket bozuklukları (Geç diskinezi, Geç distoni).
9. Bilişsel:
  - Konfüzyon,
  - Sedasyon,
  - Deliryum,
  - Bellek bozuklukları,
  - Apati.
10. Diğer:
  - Epilepsi eşliğinin düşmesi,
  - NMS,
  - Nöroendokrin (PRL yükselmesi, poliüri, polidipsi (SIDAH)),
  - Vücut sıcaklığını düşürme (poikilotermi).
11. Periferik Yan etkiler:
  - KVS:

- Ortostatik hipotansiyon,
- Refleks taşikardi,
- Kardiyak ritim bozuklukları ( Q-Tc uzaması, T-dalgası çökmesi, PR uzaması, ST segment çökmesi, dal bloğu, ventriküler taşikardi).
- GI/S/ Hepatik: Ağız kuruluğu, kusma/bulanlık, kabızlık, paralitik ileus, kolestatik hepatit.
- Metabolik : Kilo alımı, hiperglisemi, diyabet, hiperlipidemi.
- Cinsel:
- Jinekomasti, erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, anorgazmi,
- Adet düzensizlikleri, galaktore, amenore, anorgazmi.
- Renal: Üriner retansiyon, üriner enfeksiyon.
- Hematolojik: Lökopeni, agranulositoz, trombositopenik purpura, hemolitik anemi, pansitopeni.
- Oküler: Görme bulanıklığı, kuru göz, dar açılı glokom, bening pigmentasyon, lentiküler opasiteler.
- Cilt: Allerjik döküntüler, fotosensitivite, azalmış terleme.

**1.4- Yeni = Atipik Antipsikotiklerin Etkileri:**

1. Yeni antipsikotikler en az konvansiyonel antipsikotikler (haloperidol gibi) kadar pozitif belirtiler üzerine etkilidir, hatta bazıları (risperidon) istatistiksel olarak daha üstündür.
2. Yeni antipsikotiklerin özellikle amisulprid, aripiprazol negatif belirtiler üzerine olan etkileri, konvansiyonel antipsikotiklerden (haloperidol gibi) istatistiksel olarak daha üstündür.
3. Tüm yeni antipsikotiklerin özellikle ziprasidon depresif belirtiler üzerine olan etkileri, plasebo ve konvansiyonel antipsikotiklerden (haloperidol gibi) istatistiksel olarak daha üstündür.
4. Tüm yeni antipsikotiklerin bilişsel belirtiler üzerine olan etkileri, plasebo ve konvansiyonel antipsikotiklerden (halope-

**Tablo 3. Birinci kuşak antipsikotiklerin belli başlı yan etkileri ve sonuçları (7)**

YAN ETKİLER	SONUÇLAR
<b>Nörolojik:</b> EPS, distoni, akatizi, parkinsonizm Geç Diskinezi Bradikinezi	Hayat kalitesi düşüklüğü Nörotoksosite Zombi Sendromu
<b>Dopaminerjik defisit:</b> Disfori Negatif semptomlar Bilişsel disfonksiyon Anhedoni	İntihar riski Sosyal stigma İşlevsel yetmezlik İnisiyatif eksikliği
<b>Antikolinergik ilaç alımı:</b> Bellek bozuklukları Görme bozukluğu, ağız kuruluğu, kabızlık, idrar tutukluğu Kötü uyum (compliance) Polifarmasi	Bilişsel disfonksiyon Hayat kalitesi düşüklüğü ve ilave maliyet Sık relaps Ek yan etkiler

**Tablo 4. İlk epizod psikozlarda EPS benzeri belirti (rijidite, hipokinezi, v.b.) prevalansı (13)**

Hiç ilaç kullanmayan hastalarda . . . . .	%17
Klasik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda . . . . .	%60
SDA'larla tedaviye geçildiğinde ise . . . . .	%27
Başlangıçtan itibaren SDA'larla tedavi edilen ilk epizod hastalarında EPS prevalansı . . . . .	%0-27

ridol gibi) istatistiksel olarak daha üstündür, bu da hastaları psikoterapiye uyumunu ve rehabilitasyonlarını kolaylaştırır.

## 2.0- KUŞAK ÇATIŞMASI: Birinci Kuşak ya da Yeni (2. ve 3. Kuşak) Antipsikotikler:

Birinci kuşak antipsikotikler şizofreninin sadece pozitif belirtileri üzerine etkili olurken; striatum'daki D2 reseptörlerinin blokajı EPS belirtileri, frontal bölgedeki hipodopaminergji negatif ve defisit belirtileri, hipotalamopitüiter eksen üzerindeki D2 reseptörlerinin blokajı ise hiperprolaktinemi gibi istenmeyen yan etkilere yol açarlar (şekil-1).

Bu nedenlerle son zamanlarda yeni antipsikotikler daha çok yan etki farklılıklarıyla gündeme geldiklerinden, ister istemez klinisyenlerin aklarını "acaba birinci kuşak mı seçmeli, yoksa ikinci kuşak mı?" gibi sorular kurcalamaktadır. Yine de, son zamanlarda yapılan bir araştırmada, ABD'de reçete edilen oral antipsikotiklerin %85'ini SDA'leri (risperidon %30, olanzapin %30, ketiapin %17, ziprasidon %8'ini) oluşturmaktadır (7).

### 2.1- KUŞAK ÇATIŞMASI: TİPİK ya da ATİPİK?

Atipiklik Ölçütleri, klozapin'in etkilerine benzer belirtiler olup bunlar arasında:

- Düşük EPS,
- Tardif (geç) diskinezi (TD) yapmaması,
- Prolaktin (PRL)'i artırmaması,
- Reseptörden çabuk ayrılma,
- Limbik seçicilik,
- Multipl reseptörle etkileşim (amisulprid hariç),
- Negatif belirtilere de etkili olma,
- Dirençli olgularda da etkili olma sayılabilir (6).

### 2.2- KUŞAK ÇATIŞMASI: EPS Sorunu:

EPS'i de içeren parkinsonyen belirtiler temelde 1. kuşak antipsikotiklerden özellikle potent olanların (haloperidol, pimozid v.b. gibi) oluşturduğu istenmeyen yan etkilere dir. Bu yan etkiler çoğu 2. ve 3. kuşak ilaçlarda ya yoktur, ya da ihmal edilebilir düzeyde azdır. Parkinsonyen belirtiler klozapin için hiç yok, ketiapin için ihmal edilebilir düzeyde iken; ziprasidon, olanzapin, amisulprid için çok hafif ve risperidon için orta (ama yine de haloperidol gibi 1. kuşak bir antipsikotikçe göre oldukça daha az) düzeydedir. Bu konuyu biraz açacak olursak: birinci kuşak antipsikotiklerle tedavi edilen hastaların % 90'a varan bölümünde EPS yan etkileri görülür ve bunların da % 20 kadarında da TD gelişir. Yüksek EPS yan etki riski taşıyan antipsikotiklerin, dopamin aşırı duyarlılığı ortaya çıkaran dopamin antagonizması yoluyla hastaları TD gelişimine eğilimli hale getirebileceği varsayılmaktadır (6).

Seeman (1998) (32), ilaç çözünme sabitlerini kullanarak antipsikotikleri ikiye ayırdı:

1. D2 reseptörüne dopaminden daha sıkı bağlanan ve EPS yan etkileri oluşturan antipsikotik ilaçlar: *trifluoperazin, klorpromazin, rakloprid, tioridazin, haloperidol, flufenazin ve risperidon*,
2. D2 reseptörüne dopaminden daha gevşek bağlanan ve çok az EPS yan etkileri oluşturan veya hiç oluşturmayan ilaçlar: *sertindol, olanzapin, loksapin, molindon, remoksiprid, klozapin, perlapin, ketiapin ve melperon*.

Kapur ve Seeman (2002) 'ın, D2 reseptöründen hızlı ayrılma ile atipik antipsikotiklerin etkisini açıkladıkları "hızlı ayrılma

(fast dissociation) hipotezi" de son zamanlarda çok tartışılmaktadır. Buna göre klozapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotiklerin D2 reseptörlerini bloke ettikten kısa süre sonra hızlı ayrıldıkları; bu yüzden 1.kuşak ve bazı 2. kuşak antipsikotiklerden daha az EPS yan etkisine neden oldukları, ayrıca negatif belirtiler üzerine de daha etkili oldukları ileri sürülmektedir (10).

Konuyu biraz açmak gerekirse, bir reseptörde ilaç etkisini tartışırken en sık kullanılan parametre ilacın afinitesidir: bazı ilaçların D2 reseptörüne afinitesi çok yüksektir (örn. haloperidol); diğer bazı ilaçların dopamin reseptörüne afiniteleri düşüktür (örn. klozapin). D2 reseptörü için düşük afinite, D2 reseptöründen tam anlamıyla hızlı bir ayrılmadan kaynaklanmaktadır. Düşük afinite, atipik antipsikotiklerin etkisi için gerekli ve yeterli bir özelliktir (10).

PET - D2 reseptörünü işaretlemek için kullanılan ligandlarla dopamin üzerinde yapılan fizyolojik konsantrasyon çalışmalarında, D2 reseptörüne gevşek veya sıkı bağlanmanın, aynı zamanda antipsikotik ilaçların reseptörden sırasıyla, hızlı veya yavaş ayrılmasıyla ilişkili olduğunu gösterildi. Bu bağlamda, en gevşek bağlanan atipik antipsikotik ilaçlardan olan ketiapin ve klozapin D2 reseptörlerinden dakikalar içinde ayrılırken; daha sıkı bağlanan antipsikotik ilaçlardan olan haloperidol, klorpromazin veya olanzapin'in dopamine göre reseptörden 100 kat daha yavaş ayrıldığını buldu (32).

Sonuç olarak; bütün antipsikotikler (tipik veya atipik) D2 reseptörüne benzer bir oran sabiti ile bağlanırlar; tek farkları reseptörden ayrılma hızlarıdır. Reseptörden ayrılma hızı ve düşük afinite arasındaki bu ilişki altta yatan kritik moleküler özelliktir ve D2 reseptöründeki düşük afinitenin neden atipik antipsikotik etkiye yol açtığını açıklar(10,36,39).

Haloperidolün belli bir dozunun günlük enjeksiyon (sistem seviyesinde geçici olarak yüksek tutuluma yol açar) veya subkütan pompa (sistem seviyesinde sürekli tutuluma yol açar) yoluyla uygulandığında ve sürekli bir biçimde uygulandığında; D2 reseptörlerinde belirgin şekilde sürekli bir up-regülasyona (up-regulation) yol açtığı ve sonra gelen dopamin blokajına tolerans oluştuğu bilinmektedir. Aynı zamanda sürekli uygulamanın geç diskinezi benzeri motor semptomlara (up-regülasyonu çarıştıran) neden olduğunu ortaya konulmuştur. Oysa ki, aralıklı (haftalık) uygulama böyle motor semptomlara yol açmamaktadır. Buradan şu sonuca varıldı: sürekli blokaj tolerans ve up-regülasyona yol açarken, geçici tutulum, toleransı ve up-regülasyonu önlemekte ve sistemi antipsikotiklerin antidopaminergjik etkilerine daha duyarlı hale getirmekte idi. Sürekli tutuluma kıyasla geçici tutuluma verilen bu farklı yanıt, dopamin sisteminin altta yatan bir özelliğini yansıtmaktadır, zira benzer yapıdaki değişiklikler Parkinson hastalığı veya ilaç kötüye kullanımı bağlamında dopaminergjik agonistlerle de gözlenmiştir (10,36,39).

Bilindiği gibi klozapin tedaviye dirençli olan hastalarda etkilidir ve bu özellik sadece klozapine özeldir. Böyle bir özel etki başka bir antipsikotikte o kadar iyi gözlenmemiştir. Klozapinin tedaviye dirençli hastalığı olanlarda, tercih edilen etkisinin kesin sebebi bilinmemektedir. Tekrarlayan geçici blokajla, dopamin sistemi dopamin blokajının etkilerine daha duyarlı hale gelir, oysa sürekli dopamin blokajı ile sistem tolerans kazanır ve up-regülasyon (yukarı doğru düzenleme yapma) oluşur. Klozapin, hem moleküler seviyede hem de sistem seviyesinde hızlı ayrılmaya yol açarak sistemi duyarlı hale getirebilir. Klozapinin bu özelliği, dirençli hastalığı olan hastalardaki tedavi edici etkisinin temeli olarak ileri sürülmektedir. Aynı zamanda, diğer bazı reseptörlerdeki etkisi de, dirençli semptomları olan hastalardaki eklenmiş etkisine katkıda bulunan kilit bir rol oynamaktadır (5,10,34- 39) (Tablo 6).

### 2.3- KUŞAK ÇATIŞMASI: Reseptör Tutulum Düzeyleri:

Atipik antipsikotik ajanların insanlarda etki mekanizmasını değerlendirebilmek için, klinik dozlarda reseptör tutulum oranını saptamak üzere PET çalışmaları yapılmıştır. Ancak elimizde sınırlı veriler mevcuttur ve veriler yalnızca striatal D2 ve kortikal 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine aittir.

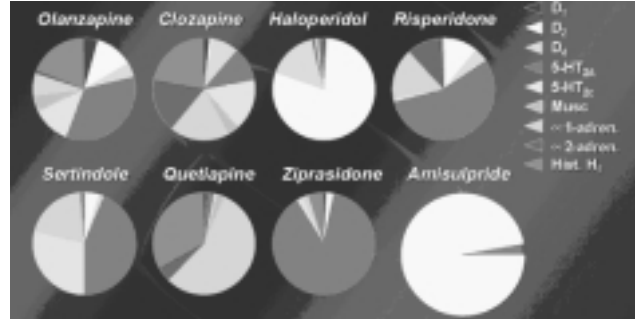
Aşağıdaki tablolar (tablo 5,6) değişik antipsikotiklerin reseptör afinitesindeki farklılıklarını göstermektedir. Bu farklılıkların varlığı ise, antipsikotiklerin değişik belirti ve bozukluklarda farklı etkilere sahip olabileceği ve yan etki farklılıklarının da belirgin olarak görülebileceği izlenimini vermektedir.

Geçici olarak yüksek düzeyde D2 reseptör tutulumunun antipsikotik yanıt için yeterli olabileceği ve sürekli olarak yüksek düzeyde D2 reseptör tutulumunun ise yan etkilerle ilişkili olduğu şeklinde bir tahminde bulunulmuştur. Ek olarak 5-HT<sub>2</sub> reseptör blokajı antipsikotik aktivite için muhtemelen yeterli değildir, fakat genel etkinliğe ve daha az EPS yan etkilerinin olduğu bir yan etki profiline katkıda bulunabilir (9).

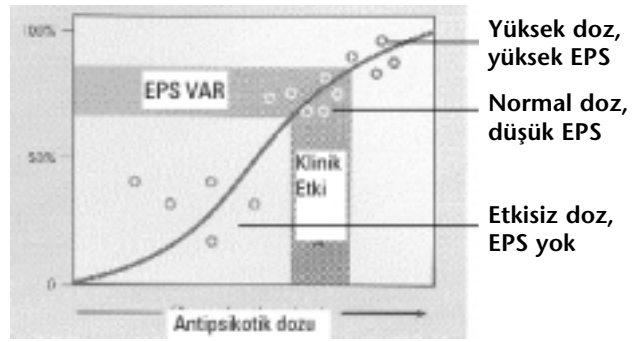
Bir antipsikotikle ortaya çıkan EPS riski, striatal dopamin-2 (D<sub>2</sub>) ve serotonin-2A (5-HT<sub>2A</sub>) reseptör işgal oranları ile ilişkili bulunmuştur. Şöyle ki, striatal D<sub>2</sub> reseptörlerinin yüksek (> % 80) oranda tutulumu halinde yüksek oranda tedaviye bağlı gelişen EPS ortaya çıkarken; aksine 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünün eşzamanlı blokajı da bu etkiyi azaltabilir. Farmakodinamik araştırmaları, % 70'in altında striatal D<sub>2</sub> işgal oranının EPS yan etkisine yol açmadığını ortaya koymaktadır. % 70 ile % 80 arasındaki bir tutulum oranının tedaviye bağlı gelişen EPS oluşumu riskini artırdığı ve % 80'in üzerindeki tutulum halinde ise, hastaların çoğunda EPS oluşmasının bekleneceği ileri sürülmüştür (29) (Şekil 3,4,5).

Antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen EPS yan etkileri ve diğer hareket bozuklukları, hastanın tedaviye uyumunu bozarak; tedavinin ve rehabilitasyonun engellenmesine, stigmatizasyon nedeniyle iş bulma ihtimalinin azalmasına ve hastanın yaşam kalitesinin düşmesine, dolayısıyla ilaç reddine ve sonuçta relapslara ve yeniden hospitalizasyona neden olurlar. Ergenler, yaşlılar ve nörolojik bozukluğu (demans ve/veya parkinso-

nizm v.b. gibi) olan hasta gruplarında doğal olarak yüksek EPS yan etki ve TD riski vardır. Bu hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Bunun için yapılacak şey çok basit ve sadece birinci kuşak antipsikotikleri düşük dozlarda kullanmak gibi gelse de, pratikte bu mümkün olmamaktadır. Çünkü bu dozlar genellikle tedavi edici dozlardan daha düşük olduğundan, hastaların semptomları üzerine etkisiz kalmaktadır. Etkili doza çıktığında ise 1. kuşak antipsikotikler EPS yan etkilerine neden olmaya başlarlar. (Şekil 3,5) Nitekim birinci ku-



Şekil 2. Farklı yeni kuşak antipsikotiklerin farklı nörotransmitter reseptörleri için in vitro afiniteleri (6).



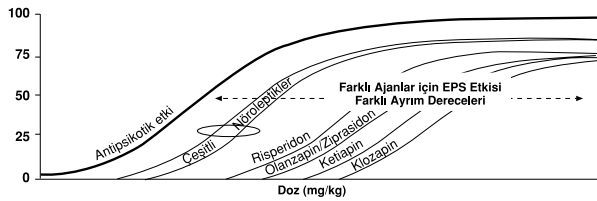
Şekil 3. Tipik ve atipik antipsikotiklerde doza bağlı antipsikotik etki başlangıcı ve EPS yan etki eşiği (11)

Tablo 5. D<sub>2</sub> / 5-HT<sub>2</sub> reseptör tutulumları (6)

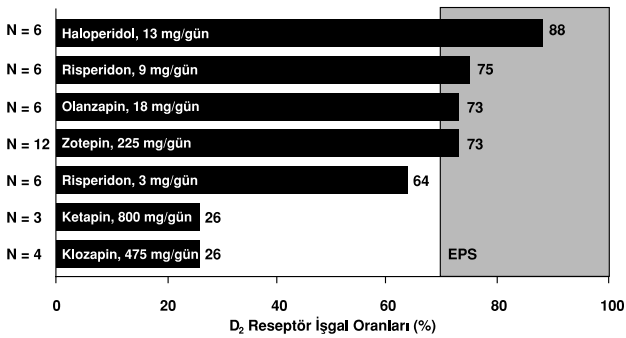
Reseptör	Klozapin	Risperidon	Ketiapin	Olanzapin	Sertindol	Ziprasidon	Amisulprid
D <sub>2</sub>	Orta	Yüksek	Düşük / orta	Orta / yüksek	?Yüksek veya düşük ?	Yüksek	Yüksek
5-HT <sub>2</sub>	Çok yüksek	Yüksek/ çok yüksek	Orta / yüksek	Yüksek	Yüksek	Çok yüksek	Çok düşük

Tablo 6. Reseptör afinite oranları ve klinik etki ilişkisi (6)

İlaç	5-HT <sub>1A</sub> >D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2</sub> >D <sub>2</sub>	Alfa1≥D <sub>2</sub>	Alfa2≥D <sub>2</sub>	M2≥D <sub>2</sub>	H1≥D <sub>2</sub>
	Antidepresan Etki	Atipiklik	Ortostatik Hipotansiyon	Artı etkinlik	Antikolinergik	Sedasyon Kilo artışı
Haloperidol	X	X	√	X	X	X
Amisulprid	X	X	X	X	X	X
Ziprasidon	√	√	X	X	X	X
Risperidon	X	√	√	X	X	√
Sertindol	X	√	√	X	X	X
Olanzapin	X	√	X	X	√	√
Zotepin	X	√	√	X	X	√
Ketiapin	X	√	√	√	X	√
Klozapin	X	√	√	√	√	√



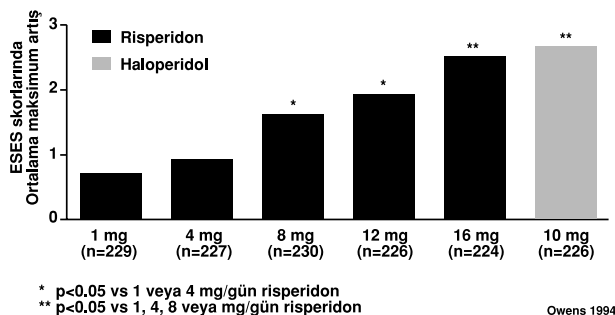
Şekil 4. Çeşitli atipik antipsikotiklerde doza bağlı antipsikotik etki başlangıcı ve EPS yan etki eşiği



Şekil 5. Çeşitli antipsikotiklerin striatal D2 reseptörü tutma oranları ve buna bağlı EPS yan etki geliştirme ve prolaktin yükseltici etkileri (41)

şak antipsikotik kullanan yaşlı hastaların yaklaşık % 50'sinde antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen EPS yan etkileri ile karşılaşmaktadır. EPS yan etki riski yüksek hasta grubunu oluşturan hastalar, bilinen EPS yan etkilerinin tedavisinde kullanılan ilaçları (antikolinergikler,  $\beta$ -blokerler veya benzodiazepinler) iyi tolere edemeyebilirler. Bu nedenlerle, özellikle ergenler, yaşlılar ve nörolojik bozukluğu (demans ve/veya parkinsonizm v.b. gibi) olan hasta gruplarında yeni nesil (2. ve 3. kuşak) antipsikotikler, giderek birinci seçenek ilaçlar olmaktadır. Bu ilaçlardan da risperidon, konvansiyonel antipsikotiklerden çok daha az oranda olsa da geç diskinezinin de içinde bulunduğu EPS yan etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkarmasından dolayı ilk seçenek değildir. Risperidon, amisulprid, olanzapin ve ziprasidon; yüksek dozlarda EPS yan etkilerine yol açmaları nedeniyle belirtilen riskli hasta gruplarında dikkatle kullanılmalıdır.

Klozapin ve ketiapin yüksek dozlarda bile EPS yan etkilerine neden olmamalarından dolayı bu riskli hasta gruplarında öncelikle tercih edilmelidirler. Ancak yine de klozapin, agranülositoz ve epilepsi nöbeti ortaya çıkaran yan etkileri nedeniyle birinci seçenek olmamalıdır. Sadece diğer antipsikotiklere cevap vermeyen-dirençli olgularda dikkatli bir şekilde



\* p<0.05 vs 1 veya 4 mg/gün risperidon  
\*\* p<0.05 vs 1, 4, 8 veya mg/gün risperidon

Owens 1994

Şekil 6. Risperidon ve doz artışıyla paralel EPS yan etki artışı (31)

de verilebilir. Ketiapin'in iki önemli yan etkisi, tedavinin başlangıç dönemlerinde görülen ortostatik hipotansiyon ve sedasyondur. Bunun içinde giderek artan dozlarda kullanılmalı, eğer hasta kullanıyorsa aldığı antihipertansiflerin dozu azaltılmalıdır. Dolayısıyla ketiapin EPS yan etkilerine yol açmaması ve antikolinergik etkisinin olmaması nedeniyle, yukarıda belirtilen riskli hasta gruplarının tedavisinde ilk tercih olmalıdır.

Bu bulguların iki önemli yanı vardır. Birincisi, yüksek düzeyde EPS yan etkileri çıkaran ilaçlarla birlikte kullanılması gereken antikolinergik ilaçların dozunu da arttırmakta olup; bu durum ise özellikle riskli gruptan yaşlılarda bellek bozukluklarını daha da kötüleştirmekte ve ayrıca prostat hipertrofisi, kardiyovasküler v.b problemlerin sık olduğu bu grup hastalarda ek sorunlara neden olabilmektedir. İkincisi ise, tedaviye bağlı gelişen EPS yan etkilerini ve TD riskini arttırmaktadır. Ayrıca yukarıda geçtiği gibi bu hastaların tedaviye uyumunu (compliance) bozmakta, bu da nüklere neden olmaktadır. Bu nedenlerle tedavideki başarı hekim ve hastası arasındaki işbirliğini gerektirdiğinden; şizofrenili hastaların tedavilerinde yeni antipsikotiklerin tercih edilmesi, 1. kuşak antipsikotiklere göre bu işbirliğini kolaylaştırmaktadır. Burada hekime düşen görev, tüm yeni kuşak antipsikotiklerin aynı yan etki profiline sahip olmadıklarını göz önüne alarak Hipokrat'tan bu yana klasikleşmiş en önde hekimlik kuralları olan: "HASTALIK YOKTUR HASTA VARDIR! HERŞEYDEN ÖNCE ZARAR VERME" doğrultusunda hastası için en uygun ilacı seçmesidir.

#### 2.4- KUŞAK ÇATIŞMASI - Limbik Seçicilik:

Birinci kuşak antipsikotik ilaçların (örn. haloperidol ve klorpromazin) 21-28 günlük tekrarlayan oral uygulaması, tonik depolarizasyon durumu gelişmesi sonucu hem striatal sistemle ilişkili A9, hem de limbik sistemle ilişkili A10 hücre bölgelerinde spontan olarak aktif dopamin hücrelerinin sayısında bir azalmaya neden olur. Ancak klozapin, gibi yeni kuşak bir antipsikotik kronik uygulamadan sonra bile dopamin A9 hücrelerinin depolarizasyon inaktivasyonuna yol açamamıştır. Bu bulgular, limbik sistemle ilişkili dopamin A10 hücrelerinin antipsikotik etkinlikten sorumlu iken, striatal dopamin A9 hücrelerinin inaktivasyonunun yan etkilerden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Yani limbik seçicilik hipotezi, minimal düzeyde EPS yan etkilerine sahip antipsikotik ilaçların limbik (A10) ya da kortikal beyin bölgelerindeki dopamin reseptörlerini selektif olarak bloke ettiği; halbuki, EPS yan etkileri oluşturan antipsikotik ilaçların ise hem limbik (A10) ve hem de nigrostriatal (A9) hücre bölgelerinde dopaminin etkilerini bloke ettiği gözlemine dayanır (4-10).

#### 2.5- KUŞAK ÇATIŞMASI - Prolaktin Artışı Sorunu:

Prolaktin (PRL) salgısı normalde dopamin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden bütün antipsikotikler D2 reseptörüne antagonist etkileri nedeniyle, akut uygulamadan sonra prolaktini yükseltirler. PRL yükselmesi kadınlarda galaktore ve adet düzensizliklerine, erkeklerde ise jinekomasti ve erektil disfonksiyon (empotans) gibi nöroendokrin komplikasyonlara yol açabilir. Bu konuda tek istisna antipsikotik ilaç ise klozapindir (30).

Son yıllarda çocuk ve ergenlerde görülen ruhsal bozuklukların tedavisinde giderek artan bir sıklıkta yeni antipsikotikler kullanılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda zeka bölümü ortalamasının altında olan, birçoğunda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu birlikte görülen davranım ve başkaldırım bozuk-

luğu olan ve ortalama günde 1.38 mg risperidonla tedavi gören çocuklarda prolaktin artmasının, en fazla tedavinin dördüncü haftasında olduğu ve daha sonra giderek azaldığı görülmüştür. Bu özelliğin cinslere göre değiştiği çok belirgin olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda kızlarda başlangıç düzeyine göre istatistiksel bir fark görülmezken; erkeklerde ise istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğin devam ettiği ortaya çıkmıştır. Çalışma sonunda hem kızlarda, hem de erkeklerde ortalama prolaktin düzeyinin normal sınırlar içinde ve 20 ng/ml



Şekil 7. Prolaktin yükselmesinin olumsuz etkileri

den az olduğu saptanmıştır (21). Risperidon ile 48 haftalık bir izleme çalışmasında ise sadece iki hastada geçici amenore bulunmuş, başka bir yan etkiye rastlanmamıştır (22).

Sonuç olarak, D2 reseptörlerine gevşek bağlanma ile birlikte geçici ve düşük seviyede D2 reseptör tutulumunun; EPS ve prolaktin yüksekliği yan etkilerinin oluşmamasından sorumlu mekanizma olduğu söylenebilir

## 2.6- KUŞAK ÇATIŞMASI: Klinik Uygulamalardan Elde Edilen Veriler:

Atipik antipsikotikler birbirlerine ve tipik antipsikotiklere göre pozitif ve negatif belirtiler üzerinde oldukça benzer etkinlik gösterirken; duyu durumu semptomları (depresyon, anksiyete, hostilite ve agresyon) ve bilişsel semptomlar üzerine bilhassa tipik antipsikotiklere göre daha etkilidirler (Tablo 7-12).

## 2.7- KUŞAK ÇATIŞMASI: Yeni Antipsikotiklerin Yan Etki Farklılıkları:

Birinci kuşak antipsikotiklerin yukarıda belirtilen geniş ve kapsamlı yan etkileri kadar olmasa da, yeni antipsikotiklerin de her birinde değişik olmak üzere bir takım yan etkileri vardır:

Tablo 7. Yeni antipsikotiklerin piyasaya verilmiş ve FDA onay tarihleri

Atipik Antipsikotik Adı	Ticari Adı	Firma	FDA Onayı
Amisulprid	Solian	Sanofi-Synthelabo	YOK 1996'dan beri Avrupa'da
Klozapin	Leponex	Novartis	1989
Risperidon	Risperdal	Janssen	1994
Olanzapin	Zyprexa	Eli Lilly	1996
Quetiapine	Seroquel	Astra Zeneca	1997
Ziprasidon	Geodon/ Zeldox	Pfizer	2001
Zotepin	Nipolept/Zoleptil	Orion	YOK 1998 Almanya-Japonya
Sertindol	Serdolect	Lundbeck	YOK? 2002 Avrupa
Aripiprazol	Abilitat	Bristol Myers	Faz III aşamasında

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

Tablo 8. Yeni antipsikotikler ve bilişsel işlevlere olan etkileri (7)

İLAÇ	Working memory	Sözel akıcılık	İcra işlevleri	Sözel bellek	Uzaysal bellek	Dikkat	Sözel öğrenme
Klozapin	0	+	+	0	0	+	0
Risperidon	+	0	+	±	0	+	±
Olanzapin	0	+	+	+	0	0	+
Ketiapin	+	+	+	0	0	+	0
Ziprasidon	+	0	+	0	0	0	+

0: etki yok, ±: çok az etki, +: etki var

Tablo 9. SDA'ların yan etki farklılıkları

	EPS PRL	Depresyon, OKB, anksiyete Panik, yeme,	Seksüel disfonksiyon, anksiyete, panik, iştah artışı	GAB, OKB, Depresyon	OKB, Antimigren	Ortostatik hipotansiyon Refleks taşikardi, ereksiyon	Antikolinergik Yan etkiler, Bellek bozuklukları	Sedasyon, kilo
	D2	5-HT 2A	5-HT 2C	5-HT 1A (otoreseptör)	5-HT 1D	Alfa 1	M1	H1
Klozapin	+	++++	+	++	-	++++	++++	++++
Risperidon	++++	++++	++++	+	+	++++	-	++
Olanzapin	++	++++	++++	-	+	++	++++	++++
Ketiapin	+	++	-	+	-	++	++	++++
Ziprasidon	+++	++++	++++	++++	++++	++	-	++

GAB: Genelleşmiş anksiyete bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

- Agranulositoz (klozapin)
- Doza bağlı hafif EPS (risperidon, olanzapin, ziprasidon, amisulpirid),
- Prolaktin yükselmesi (amisulprid, risperidon, olanzapin),
- Metabolik belirtiler (kilo alımı ve/ veya hiperglisemi ve bazı olgularda Tip II diyabet yapıcı etkileri (klozapin, olanzapin),
- Hiperlipidemi yapıcı etki (klozapin, olanzapin, ketiapin),
- EKG'de QTc uzaması yapıcı yan etkileri (sertindol, ziprasidon).
- Nörolojik:
  - Akut hareket bozuklukları
  - Epilepsi
- Metabolik:
  - Obesite,
  - Dislipidemi,
  - Hiperglisemi/diyabet.
- Endokrin:
  - Hiperprolaktinemi,
  - Diyabet
- Kardiyovasküler:
  - Q-Tc uzaması,
  - Ortostatik Hipotansiyon
- Diğer:
  - Hematolojik, sedasyon, okuler, antikolinerjik ve hepatik.

### 2.7.1- Kilo Artışı, Diyabet ve Hiperlipidemi Sorunu:

Pek çok antipsikotik ilaç kilo artışına sebep olabilmektedir. Kilo alma ile diyabet arasında bir ilişki bulunmakla birlikte, kilo alma olayı ile diyabete yol açma işlevleri arasında direkt bir ilişki bulunmayabilir. Her iki olayla ilgili ça-

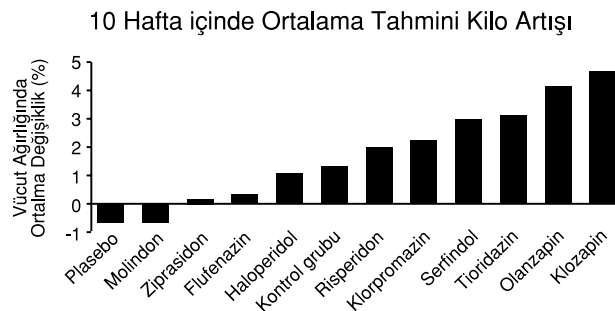
lışmalar sürmektedir. Ancak tam bir açıklama henüz getirilememiştir. Allison ve ark. (1999) değişik atipik antipsikotiklerin oluşturduğu kilo farklarını karşılaştırmış ve en çok kilo artışını klozapin ile olanzapinin, orta derecede kilo artışını risperidon ile sertindolün, ılımlı kilo artışını ketiapinin ve en az kilo artışını ise ziprasidonun yaptığını saptamışlardır (26). Wirshing ve ark. (1999) tarafından yürütülen başka bir karşılaştırmalı çalışmada da benzer sonuçlar ortaya konmuştur (Tablo 10, Şekil 8) (40).

Kilo artışı pekçok durumda morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Bu durumlar arasında hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, tip 2 diyabet, çeşitli kanserler, uyku apnesi ve solunum problemleri yer alır.

Antipsikotik tedavi ve kilo artışı arasındaki ilişki 40 yıldan daha uzun bir süredir bilinmektedir. Geçmişte kilo artışı antipsikotik tedavinin etkinliği ile ilişkilendirilmiş ve kilodaki artışın pozitif sonuçla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak daha yeni araştırmalar bu görüşün doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Antipsikotik ajanların kilo artışına yol açmasıyla ilgili kesin mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Serotonerjik, histaminerjik ve/veya adrenerjik nörotransmisyonun dahil olduğu çok faktörlü bir süreç sorumlu olabilir. Diğerleriyle kıyaslandığında kiloda daha fazla artışa yol açtığı görülen olanzapin ve klozapinin dolaşımdaki leptin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir ki, yüksek vücut kitle indeksi (body mass index: BMI) ile artmış leptin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Leptin, yağ hücrelerince salgılanan bir hormondur ve ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Bu hormonun yiyecek alımında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Olanzapin ve klozapinin leptin artırma özelliklerinin diğer antipsikotiklerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu ilaçları alan hastalarda leptin düzeyinin iki hafta gibi kısa bir sürede beş katına çıktığı bildirilmiştir (19).

Tablo 10. SDA'ların kilo alımı profilleri (40)

	Kilo Alımı (kg)	Kilo Alımı (kg)
	Kısa Dönemde (8 hafta)	Uzun Dönemde
<b>Yüksek Kilo Alımı</b>		
Klozapin	2.9	8.9
Olanzapin	2.8	8.1
<b>Düşük Kilo Alımı</b>		
Ketiapin	1.4	1.5
Risperidon	1.37	1.4



Şekil 8. Antipsikotikler ve kilo alımı (26)

Normal popülasyonda %3 sıklıkta olmasına karşın, antipsikotiklerin kullanıldığı hasta grubunda geç başlangıçlı tip II diabetes mellitus (GB Tip II DM) sıklığı 2-3 kat daha fazladır(%8). Şizofreni tedavisi sırasında karşılaşılan GB Tip II DM için şizofreni ve DM'un komorbid olarak bulunması, antipsikotiklerin oluşturduğu insülin rezistansı, antipsikotiklerin oluşturduğu obesite gibi nedenler sorumlu tutulmaktaysa da, olayın etyopatogenezinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Ancak, klinik uygulama sırasında kan şekeri yükselmesi görüldüğünde bu ilaçlar kesilip, çok daha az GB Tip II DM riski oluşturan risperidon, ketiapin veya ziprasidona geçilmeli ve bu hastalara birkaç hafta hipoglisemik tedavi uygulanmalıdır.



Bu ilaçları halen kullanmakta olan hastalarda da en az 3 ayda bir glisemi ve HbA1C düzeylerine bakılmalıdır. Bu değerler yüksek bulunan hastalarda, birkaç hafta içinde koruyucu olarak yukarıda sayılan ilaçlara geçilmelidir (7). Nitekim, Japonya'da olanzapin kullanan bazı hastaların diyabetik ketoasidoza girmeleri nedeniyle, Japon Sağlık Bakanlığı tarafından prospektüsüne DM veya DM ÖYKÜSÜ konusunda bir uyarı yazdırılmıştır.

### 2.7.2- Hiperprolaktinemi ve Cinsel İşlev Bozuklukları Sorunu:

- 1. kuşak antipsikotiklerin hemen tümü, 2. kuşak antipsikotiklerden risperidon ve 3. kuşak antipsikotiklerden amisulprid PRL yükselmesine yol açarak:
  - KADINLARDA:
    - Amenore,
    - Galaktore,
    - Jinekomasti,
    - Azalmış cinsel istek.
  - ERKEKLERDE:
    - Azalmış cinsel istek ve
    - Erektile disfonksiyon yapmaktadır.
- 2. kuşak antipsikotiklerin PRL yükseltmeleri sırası EN ÇOK' tan EN AZA doğru:
  - Risperidon...herhangi bir dozda ve sürekli.
  - Olanzapin... düşük dozlarda hafif;yüksek dozlarda belirgin,
  - Ziprasidon.. minimal, yüksek dozlarda orta düzeyde,
  - Ketiapin... başlangıçta minimal daha sonra plasebo düzeyinde,
  - Klozapin..... plasebo düzeyinde. Hatta bazı çalışmalarda (51,52) ketiapinin başka antipsikotiklerin yükselttiği prolaktin düzeylerini normale dönüştürdüğü bildirilmiştir (şekil 9).
- 3. kuşak antipsikotiklerin PRL yükseltmeleri sırası EN ÇOK' tan EN AZA:
  - Sulprid,

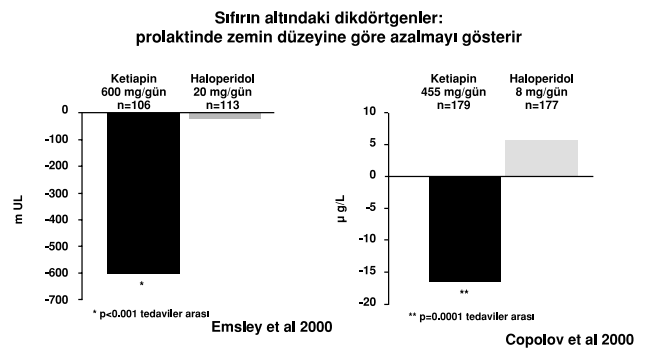
- Amisulprid,
- Aripiprazol

### 2.7.3- KUŞAK ÇATIŞMASI: Yeni Antipsikotiklerde Q-Tc Uzaması Sorunu:

Sağlıklı insanlarda Q-Tc intervali: 400±20 milisaniyedir. Günlük değişiklikler yaklaşık 70 milisaniye'dir.

### Q-Tc Uzamasında rol oynayan çeşitli etkenler aşağıda gösterilmiştir:

1. Yeme,
2. Ekzersiz,
3. Uyku,
4. Kilo,
5. İlaç alımı (antiaritmikler, vazodilatörler, antibiyotikler, antimalaryal ilaçlar, antimikotikler, antihistaminikler, antidepressanlar, antipsikotikler),
6. Elektrolit dengesizliği( K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>),
7. Hipotiroidi,
8. Alkol,
9. Kalp hastalıkları,
10. Hipoglisemi.



Tablo 11. Tiyoridazin ve yeni antipsikotiklerde Q-Tc uzaması ve ilaç etkileşimleri

	Q-Tc Uzatma Süresi	Metabolik İnhibitör	CYP Yolu/ İnhibisyon
Tiyoridazin	31 milisaniye!	Paroksetin	CYP 2D6
Ziprasidon	17 ms	Ketokonazol	CYP 3A4
Haloperidol	11 ms	Paroksetin, Ketokonazol	CYP 2D6, CYP 3A4
Ketiapin	7 ms	Ketokonazol	CYP 3A4
Risperidon	3 ms	Paroksetin	CYP 2D6
Olanzapin	2 ms	Fluvoksamin	CYP 3A4

Tablo 12. Yeni antipsikotiklerin yan etki farklılıkları ve bunların klinik uygulamadaki önemleri

Yan Etkiler	1. derecede	2. derecede	3. derecede	4. derecede
Ortostatik HT	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Sedasyon	Klozapin	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon
Hematolojik	Klozapin	-	-	-
Antikolinerjik	Klozapin	Olanzapin	-	-
Kilo, Tip II Diyabet	Klozapin	Olanzapin	Risperidon, Amisulprid	Ketiapin,
EPS	Risperidon	Olanzapin	Ziprasidon	Amisulprid
PRL	Amisulprid	Risperidon	Olanzapin	-
Hipersalivasyon	Klozapin	-	-	-
Epilepsi	Klozapin	-	-	-
Kardiyak	Sertindol	Ziprasidon	-	-

### 3.0- KUŞAK ÇATIŞMASI: Klinik Uygulamada Pratik Öneriler:

Tablo 13. Özel hasta gruplarındaki farmakokinetik değişiklikler (4,33)

İlaç	Yaşlı	Renal Yetmezlik	KC Yetmezliği	İrk, Cinsiyet
Klozapin	çok düşük doz	= doz	düşük doz	kadınlarda düşük doz
Risperidon	çok düşük doz	düşük doz	doz	Asyalılarda düşük doz? CYP 2D6
Olanzapin	düşük doz %35	= doz	= doz	kadınlarda Asyalılarda düşük doz?
Sertindol	= doz	= doz	düşük doz % 50	kadınlarda düşük doz CYP 2D6
Ketiapin	= doz	= doz	Hafifçe düşük doz	= doz
Ziprasidon	= doz	= doz	= doz	?

Tablo 14. Çeşitli riskli hasta grupları için pratik rehber (7)

Yan Etki	Riskli Hasta Grubu	EN UYGUN SEÇİM	EN KÖTÜ SEÇİM
EPS	Yaşlı, çocuk; Siyah, Asyalılar; İlk epizod; BP; Parkinson H.	Ketiapin	(>6 mg/gün) Risperidon, Olanzapin
PRL	Adolesan; Genç erişkin	Ketiapin	Risperidon, Amisulprid
KİLO	Çocuk; Genç; Kadın; Ailede kilo ve DM; Hipertansiyon öyküsü; Mizaç Bozkl	Ziprasidon	Klozapin, Olanzapin
Diyabet	Kilolu ve ailede kilo ve DM öyküsü	Ziprasidon, Ketiapin, Risperidon	Klozapin, Olanzapin
Hiperlipidemi	Kilolu ve ailede hiperlipidemi ve DM öyküsü	Ziprasidon, Risperidon	Klozapin, Olanzapin
Kardiyak	Kalp Hastaları	Olanzapin, Risperidon, Ketiapin	Ziprasidon

### 3.1- Yeni Antipsikotiklerin Şizofreni Tedavisi Dışındaki Kullanım Alanları:

- Duygu durumu Bozuklukları ( Akut mani, psikotik özellikli major depresyon, atipik ve dirençli depresyonlar),
- Organik Ruhsal Bozukluklar ( Deliryum, maddeye bağlı psikozlar),
- Diğer Eksen I Bozuklukları ( OKB, anksiyete bozuklukları, PTSB, monosemptomatik hezeyanlı bozukluk v.b)
- Eksen II Bozuklukları (Sınır, şizotipal ve antisosyal kişilik bozuklukları v.b),
- Nörolojik Bozukluklar (Alzheimer ve diğer demansiyel hastalıkların seyrinde sık görülen psikotik belirtiler, Tourette bozukluğu, Parkinson hastalığındaki tedaviye bağlı L-DOPA psikozu, Huntington koresi).

Klozapin Parkinson hastalığı olan hastalarda ilaçla ortaya çıkan psikozun etkili biçimde tedavisinde, hastalardaki parkinsonizmi kötüleştirmeksizin kullanılabilir. Parkinson Çalışma Grubu'nun verileri düşük doz klozapin'in (50 mg/gün) Parkinson hastalığındaki ilaçla ortaya çıkan psikozda etkili bir tedavi sağladığını ve parkinsonizmi kötüleştirmedikini ortaya koymaktadır. Ayrıca, klozapin, derecelendirme skalalarında da saptandığı üzere, parkinsonizmdeki tremora da faydalı olmuştur. Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda psikozun tedavisi özellikle zordur, zira bu hasta popülasyonu EPS yan etkilerine aşırı duyarlıdır. Lewy cisimcikli demans, yaşlılarda en sık ikinci demans nedenidir

ve hem Parkinson hem de Alzheimer hastalığında görülebilir. Bu grup hastalarda yeni antipsikotikler tercih edilmelidir (53-60).

Psikotik bozukluğu olan ergenlerde daha sıklıkla risperidon olmak üzere, olanzapin, ketiapin ve dirençli olgularda da klozapin kullanılmaktadır. Ancak bu grup yukarıda geçtiği üzere EPS yan etkileri yönünden duyarlı bir grup olup; risperidon ve olanzapin gibi etkili dozlarla çıkıldığında EPS yan etkileri çıkartan ilaçlar yerine ketiapin gibi bu yönden daha emniyetli ilaçlar tercih edilmelidir. Olanzapin'in kilo artırıcı yan etkisi de bu dönem için çok önemli olan beden imgesi üzerinde olumsuz etkilerle tedaviye uyumu (compliance) bozabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bu alanda yapılan çalışmaların bazıları şöyledir: DelBello ve arkadaşları (2001)'nin çalışmasında 30 bipolar I ergen (yaşları 12-18 arasında değişen) 20 mg/kg/gün dozunda sodyum valproat alırken; bunların yarısına altı hafta süreyle ketiapin (ortalama 432 mg/gün dozunda), diğer yarısına ise plasebo verilmiştir. Sonuçta manik ve depresif bulguların kontrolünde ketiapin alan grubun, plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu ve önemli bir yan etkinin olmadığı bildirilmiştir (17). Grceвич ve Delong (2001) toplum ruh sağlığı merkezlerinde tedavi görürken dozu 75-600 mg arasında değişen ketiapin alan 17 ergende ilacın olumlu etkilerini göstermişler ve yan etkilerinin önemli olmadığını bildirmişlerdir (18). McConville ve arkadaşları (2000) psikozu olan 10 ergenin (yaş ortalaması 13.1) tedavisinde 21-27 gün süreyle 50-800 mg/gün dozlarında ketiapin kullanmışlar ve yüksek dozlarda bile ketiapinin prolaktin düzeyinde bir artış yapmadığını bildirmişlerdir (20).

**Tablo 15. Yeni antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisindeki dozları**

İlaç	Başlangıç mg/gün	İlk Epizod mg/gün	Kronik /Relaps mg/gün	Tedaviye Dirençli mg/gün
Klozapin LEPONEX	400-600 Ranj:100-1000	-	-	400-600
Risperidon RİSPERDAL	6 Ranj:6-16	2-4	4-6	6-8
Olanzapin ZYPREXA	10 Ranj:10-20	10-15 (Sigara içenlerde daha yüksek dozda)	15-30	20-40
Ketiapin SEROQUEL	150-300 Ranj:750-800	400-600	400-800	+ 600
Amisulprid SOLIAN	200-600 Ranj:200-1600	200-600	400-800	+ 800
Ziprasidon ZELDOX/GEODON	40-120 Ranj:20-160	40-120	120-160	160-200

**Tablo 16. Rasyonel polifarmasiye örnek olgular**

Amaç	1. ilaç	2. ilaç
Bilişsel iyileştirme	Olanzapin	Risperidon
Uykusuzluk	Ketiapin	Olanzapin
İştahsızlık	Olanzapin	-
Kilo	Ziprasidon	Ketiapin

### 3.2- GÜNCEL KONULAR: Kombinasyon Tedavisi: Rasyonel ya da İrrasyonel Polifarmasi:

#### Gerekeç:

- % 25 hasta monoterapiye cevap vermezken kombinasyon tedavilerine cevap verir.
- Şizofreni tek bir hastalık değil, bir sendromdur ve bir çok transmitter ve reseptörle ilişkisi vardır (34).

#### Rasyonel Polifarmasi Örnekleri:

- 1.KUŞAK + 2. KUŞAK:  
Örn.1.Kuşak + haloperidol; pimozid; züklopentiksol, + SDA'leri.
- 2.KUŞAK + 3. KUŞAK:  
1. SDA'ler + sulpirid veya amisulpirid,  
2. SDA'ler + SDA (risperidon+ olanzapin),
- KLOZAPİN + 1. ve /veya 2. ve /veya 3. kuşaktan antipsikotikler ( Dirençli Olgularda)
- 'Magic bullet': Sihirli atış (Klozapin+ Sulprid) (70)
- 1.KUŞAK + mianserin (71) (Tablo 16).

#### İrrasyonel Polifarmasi Örnekleri:

- Klozapin + Karbamazepin
- Topiramet +Olanzapin ( zayıflatmak için: bilişsel yavaşlama+ maliyet + endike değil),
- Topiramet + Klozapin ( Konvülsiyonları önlemek ve iştahı kesmek için)

### 3.3- GÜNCEL KONULAR: Güvenli Geçiş:

Bir ilaçtan diğerine (bir 1. kuşak antipsikotikten 2. ve/veya 3. kuşak antipsikotiğe) geçerken dikkat edilmezse relapsa davetiye çıkarılmış olur: Birinci ilaç ani kesilmemelidir. Çünkü ikinci ilacın serum kararlılık düzeyi en az 4-6 günde

oluşur. Bu nedenle 1. ilaç bu sürede yavaş yavaş azaltılırken, 2. ilaç tam dozda ve ilk günden itibaren başlanmalıdır. Ayrıca bu sayede 1. ilacın çekilme belirtileri engellenmiş olur.

### 4.0 ANTİPSİKOTİKLERİ KLİNİKTE UYGULAMA İLKELERİ:

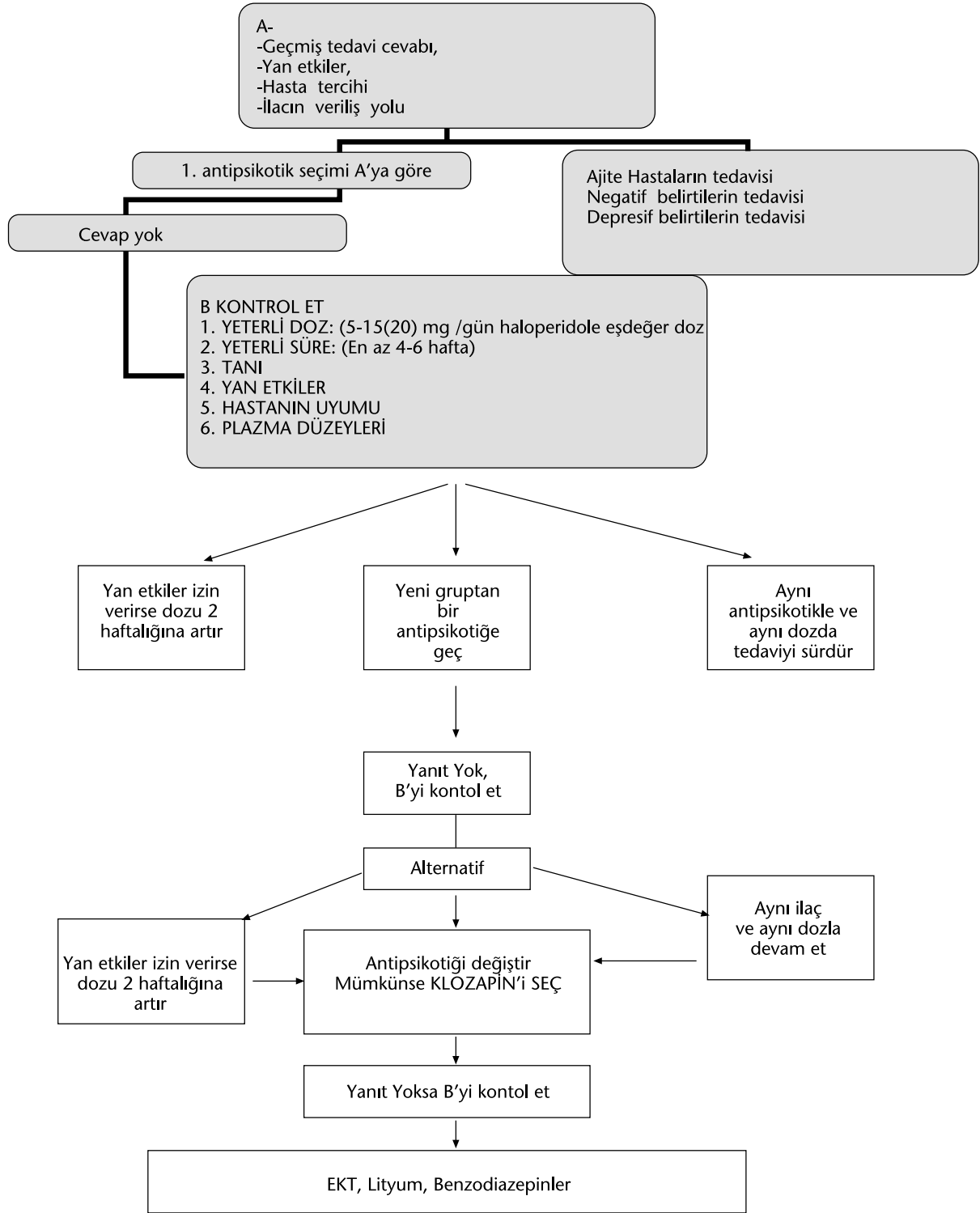
Sunulan bilgilerin ışığında, klinisyenlerin yeni nesil antipsikotik ilaç kullanılması; bu ilaçların EPS yan etki ve TD profili yanında, kilo almına ve metabolik bozukluk yapıcı etkilerini de gözönünde tutması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Hekimlerin antipsikotiklerin aranan ve istenilen etkileri ve yan etkileri açılarından birbirlerinden ayrılıklarını iyi bilmeleri olumsuz etkilerin önlenmesinde son derecede önemlidir. Bu yan etkilerin ve olasılıkların hastalarla ve ailelerle olduğu gibi paylaşılması, ileride gelişebilecek sorunların önlenmesine yardımcı olacaktır. İlaçların kullanılması veya kullanılmamasının olumlu ve olumsuz yönlerinin, gerçek bilgilerimizin ışığında hastaların ve ailelerinin anlayacağı dilde açıklanması ve gerekirse yazılı olarak verilmesi bilgi artışında ve sorumluluk paylaşılmasında çok yararlı olabilir.

Hastanın risk profilinin her alanda saptanması ve kullanılmak üzere seçilecek olan ilacın bu profile uygunluğunun aranması gerekir. Hastada kardivasküler riskin yüksek olduğu durumlarda QT aralığını uzatan ilaçlar (tiyoridazin, pimozid, ziprasidon v.b. gibi) ve bu ilaçlarla etkileşen ilaçların kullanılmaması gerekir. Daha önce EPS yan etkileri ve TD gelişimi olan hastalarda risperidondan; diyabet riski olan hastalarda olanzapin ve klozapinden uzak durulması gerekebilir (Tablo 11-16).

Tedaviye başlanmadan önce, hekimin metabolik etkilerin önemli olacağı hastalarda, bu etkileri yaratma riski düşük olan ilaçları seçmesi daha uygun olur.

Kilo ve kan şekeri kontrolünde ilaç-ilaç etkileşimlerinin ö-



Şekil 10. Akut şizofrenik atağın farmakolojik tedavi stratejileri

nemi de gözönünde bulundurulmalı ve bu özelliklerin bire bir üzerine binşebileceği ilaçların birlikte kullanımlarından kaçınılmalıdır. Valproik asid ve klozapinin birlikte kullanılması kilo alma ve diyabet tehlikesini çok yükseltebilir. Şizofreni tedavisinde ya da antipsikotiklerin kullanıldığı diğer alanlarda kilo almanın ya da metabolik bozuklukların önlenmesi, hastaların yaşamında çok önemli bir başarının gösterilmesine neden olurken; aksi durumlar ise bu hastalarda ciddi tıbbi so-

runların da psikiyatrik sorunlara eklenmesine yol açabilir (Tablo 10).

Kilo, kan basıncı artışı ve kolesterol yükselmesinin önlenmesinde yeme kontrolü ve hareketlilik artışı önemlidir. Hastaların ve yakınlarının bu ilaçların yan etkilerini bilmeleri ve hastaların hareketlerini artırıp sağlıklı ve düzenli yeme özelliklerini kazanmaları ve sürdürmeleri yanında kendileri ya da aileleri veyahut hekimlerince kilo ölçümlerinin yapılması son-

derecede önemlidir. Şizofrenili hastaların bir kısmı hekim ya da diğer sağlık personelinin öğütlerini dinlemeye daha çok yatkınlık gösterebilirler. Bir çok şizofrenili hastanın kilo kontrolü için hemşirelerin hazırladığı yürüme ve onların durumuna uygun spor etkinliklerine katıldıkları görülmüştür. Servislere kontrolsüz giren yiyeceklerin ve hastaların ne yediklerine özen gösterilmemesinin zararı fazladır. Davranış tedavisinde olan hastalarda yiyeceğin ödül olarak kullanılması zararlı olmaktadır. Özellikle zeka geriliği ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan hastalarda yiyecek ile ödüllendirilmeye dayalı davranış programlarından uzaklaşıp, hastaların sevdiği aktivite ve oyunlara, yüzme gibi sporlara yönelik ödüllendirme programlarının uygulanması daha yararlı olabilir.

Zaten yüksek kilolu olan hastalarda, kilo artışı riski düşük olan antipsikotiklerin seçilmesi önemlidir. Antipsikotik alan hastalarda belirli aralıklarla, belki de birkaç ayda bir metabolik testlerin gözden geçirilmesi, kan şekeri ve şeker metabolizmasının, trigliseridlerin ve kolesterol düzeyinin gözden geçirilmesi önerilir. Şizofrenili hastalarda değişik bedensel hastalıkların gelişme riski genel toplumdan çok daha fazladır. Ayrıca kilo artışı ve artmış metabolik ve kardiyak risk ise hastaların yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini azaltabilmektedir.

Yan etkileri daha az olan ilaçlar gelişinceye kadar, genel hekimlerin, psikiyatristlerin ve diğer uzmanların yan etkilerden hastaları koruma yönünden yapabilecekleri katkılar; psikiyatrik hastaların yaşam kalitesini arttırmakta ve genel sağlığını koruyarak ya da düzelterek yaşamdan daha olumlu faydalanabilmelerinde yardımcı olacaktır.

## 5.0- SONUÇLAR:

İkinci ve üçüncü nesil antipsikotikler şizofreninin pozitif belirtileri üzerine, birinci kuşak antipsikotikler kadar etkili olurken, bazılarının negatif belirtiler üzerine de etkili olması, bunun yanında TD'yi de içeren EPS yan etkilere ve dolayısıyla şizofreninin özellikle psikososyal yönü üzerinde yoğunlaşan meslektaşlarımızın haklı olarak üzerinde durdukları 'sosyal stigma'ya neden olmamaları, bilişsel işlevleri hemen hiç bozmamaları ve hatta bazılarının bilişsel işlevler üzerine olumlu etkilerinin olması; bunu yanında depresif duygu durumu üzerine çoğunun olumlu etkilerinin bulunması; bu ilaçların yukarıda sayılan yan etkileri dikkate alınarak verildiğinde birinci kuşak antipsikotiklere bir üstünlük sağladığını hemen söyleyebiliriz. Yeni nesil antipsikotikler şizofreni ve diğer psikozların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Davranış bozukluğu, saldırganlık kontrolü, bipolar bozukluk, tik ve Tourette bozukluğu, otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklarda risperidon kullanımı dikkati çekmektedir. Ketiapinin ise gençlerde şizofreni ve bipolar bozukluklardaki kullanımının etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Kupfer D, Sartorius N. The usefulness and use of second generation antipsychotic medications. *Curr Op Psychiatry* 2002;15(Supplement 1): S1-S27
2. Lang A, Soosaar A, Koks S, Volke V, Bourin M, Bradwejn J, Vasar E. Pharmacological comparison of antipsychotic drugs and sigma-antagonists in rodents. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:222-227
3. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni. Cilt 1. 2001., İstanbul
4. Kaplan H, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000

Bu ilaçlar şizofreni tedavisinden başka, akut mani (sadece olanzapin'in FDA onayı vardır), psikotik özellikli bipolar bozukluklar, şizoafektif bozukluk, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları seyriinde sık görülen psikotik belirtiler üzerine; depresyon ve OKB'da adjuvan olarak; ayrıca monosemptomatik hezeyanlı bozukluk ve tik bozuklukları gibi daha seyrek görülen bozukluklar üzerine de etkili olduğu gerek dünyadaki (1,4,5-14,17-61,70,71,86,87) ve gerekse Türkiye'deki (3,15,16,62-69,72-91) yayınlardan ve gerekse klinik deneyimlerimizden (63-69) anlaşılmaktadır.

İkinci ve üçüncü nesil antipsikotiklerin dezavantajlarından birisi parenteral formlarının olmaması idi. Ancak ziprasidon baştanberi İM formunu geliştirmişken, ardından olanzapin de İM formu geliştirdi. Bunun yanında risperidon'un da uzun etkili (depo) formu (Risperdal Consta) bu eksikliği tamamlayıcı yönde atılmış önemli adımlardır. Bu gelişmeleri oral uzun etkili ve dilaltı çabuk kana karışan formların takip edeceğini umuyoruz.

Son olarak, SDA'lerin etkililiği ile ilgili çalışmaların çoğunun ilaç firmaları destekli olduğunu ve klinik ilaç etkililiklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kullanılan standart ilaç olan haloperidol'un dozajının çalışmanın amacına göre manüple ediliyor izlenimini verdiği için klinisyenlerin yaygın kuşkularının bulunduğunu vurgulamamızın gerekli olduğu kanısındayız. Bir örnek verecek olursak; mevcut büyük çaplı klinik çalışmaların çoğunda yüksek doz tipik antipsikotikler kullanılmış (örn. %90'ın üstünde D2 işgaline yol açan, 10-20 mg/gün haloperidol) ve bunlar %80'in altında D2 işgaline yol açan atipik antipsikotik dozlarıyla karşılaştırılmıştır. Yalnızca D2 işgalindeki bu uyumsuzluk bile tipik ve atipik antipsikotikler arasında, ekstrapiramidal sistem yan etkilerindeki ve prolaktin seviyelerindeki farklılıkları açıklayabilmektedir. Bunlardan dolayı ABD'de Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH=The National Institute of Mental Health)'nin organize ettiği çok merkezli ve çok sayıda şizofrenili ve Alzheimer hastalığı olan hasta üzerinde gerçekleştirilmesi planlanmış olan ve halen icra edilen ve 2004'de sonuçlarının alınması umulan "Perferazin ve yeni antipsikotikler (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin ve ziprasidon) karşılaştırması: antipsikotik tedavinin etkililiğine müdahale karşılaştırması (CATIE=Comperative Antipsychotic Treatment Intervention Effectiveness)" çalışması bitene kadar, kendi olumlu gözlemlerimize, deneyimlerimize ve klinik araştırmalarımıza rağmen; yeni antipsikotiklerin 1. kuşak antipsikotiklere göre etkililiği ve güvenilirliği konusunda kuşkularımız ve soru işaretleri olacaktır. Bu bağlamda bu kuşkuların Avrupa kanadını ise Alman 'Medical Networks in Medicine (MED-NET)'in bir çalışması ve yine Avrupa'da şizofreni ilk epizod tedavi çalışması 'European First Episode Treatment study in Schizophrenia (EUFEST)' oluşturmakta ve bu kuşkuların fazla yersiz olmadığını göstermektedir (1).

5. Stahl SM. Essential Psychopharmacology, Neuroscientific basis and practical applications. Second edition. Cambridge University Press, Cambridge, 2000
6. Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3:339-349
7. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, 2002
8. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 2002;11:2517-2530
9. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatr* 2001;15:360-369
10. Kapur S, Seeman P. Atypical antipsychotics, cortical D(2) receptors and sensitivity to endogenous dopamine. *Br J Psychiatry* 2002;180:465-466
11. Stefan M, Travis M, Murray RM. An Atlas of Schizophrenia, The Parthenon Pub Group, New York, 2002
12. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(Suppl 4):S1-S4
13. Kopala LC, Fredrikson D, Good KP, Honer WG. Symptoms in neuroleptic-naive, first-episode schizophrenia: response to risperidone. *Biol Psychiatry* 1996;39:296-298.
14. Ko F, Seeman P, Sun WS, Kapur S. Dopamine D2 receptors internalize in their low-affinity state. *Neuroreport*. 2002;13:1017-1020
15. Aktener E, Saygılı R Şizofrenik bozukluklarda sulprid kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1991;1:69-70
16. Evren EC. Klozapin: bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1996;6:28-33
17. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Starkowski SM. Quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. The research poster presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, October 23-28, 2001, Honolulu, Hawaii
18. Grcevich S, Delong VY. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of psychosis in children and adolescents. Research poster presented at the 2001 International Congress on Schizophrenia Research. April 28-May 2, 2001
19. Kraus T, Haack M, Schuold A, Hinze-Selch D, Kuhn M, Uhr M, Pollmacher T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-314
20. Mc Conville B, Carrero L, Sweitzer D. Long-term effectiveness of quetiapine in psychotic adolescents. A Research Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 13-18, 2000. Chicago, Illinois
21. Synder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1026-1036
22. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002;110: (3):e34
23. Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):S5-S12
24. Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(Suppl 4):S1-S4
25. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of dozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:286-293
26. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chamdler LP, Capelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research analysis. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1686-1696
27. Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S. PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT2 and D2 receptors: implications for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1525-1529
28. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, Clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:514-520
29. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacol* 1989; 99(Suppl):68-72
30. Meltzer HY, Goode D, Schyve PM, Young M, Fang V. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1550-1555
31. Owens DGC. Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 1994;55(5, suppl):29-35
32. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998;3:123-134
33. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 11):12-25
34. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry* 2002;63:93-94
35. Stahl SM. The psychopharmacology of energy and fatigue. *J Clin Psychiatry* 2002;63:7-8
36. Stahl SM. "Hit-and-Run" actions at dopamine receptors, part 2: Illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62:747-748
37. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001;62:923-924
38. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 1, "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:841-842
39. Stahl SM. "Hit-and-run" actions at dopamine receptors, part 1: Mechanism of action of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62:670-671

40. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363
41. Kasper s, Tauscher J, Küfferle B Dopamine –and serotonin –receptors in schizophrenia:resuluts of imaging- studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia.Eur Arch Psychiatry Clin Nuerosci 1999;249 (suppl 4 ):83-89
42. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155:751-761
43. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583
44. Paillere-Martinot M-L, Lecrubier Y, Martinot J-L, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995; 152:130-133
45. Flaum M, Andreasen NC. The reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. *Compr Psychiatry* 1995; 36:421-427
46. Carpenter WT Jr, Conley R, Kirkpatrick B. On schizophrenia and new generation drugs. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:660-664
47. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison withchlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-796
48. Fleischhacker WW. Clozapine: a comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 12):S30-S34
49. Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry* 1999; 46:73-77
50. Stevens JR, Denney D, Szot P. Sensitization with clozapine: beyond the dopamine hypothesis. *Biol Psychiatry* 1997; 42:771-780
51. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:121-131
52. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia.*Psychol Med* 2000;30:95-105
53. Friedman JH, Fernandez HH. Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:156-170
54. Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:128-130
55. Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA. Diffuse Lewy Body Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3:507-518
56. Oh JD, Bibbiani F, Chase TN.Quetiapine attenuates levodopa-induced motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Exp Neurol.* 2002;177:557-564
57. Bullock R, Saharan A. Atypical antipsychotics: experience and use in the elderly.*Int J Clin Pract* 2002;56:515-525
58. Friedman JH, Fernandez HH. Atypical antipsychotics in Parkinson-sensitive populations.*J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:156-170
59. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002;17:676-681
60. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies.*J Clin Psychiatry* 2002;63:513-515
61. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bedard PJ, Di Paolo T, Walters RR, Piercey MF. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272:854-859
62. Tuğlular I. Atipik Nöroleptikler ve Atipiklik Kavramı. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu -I. Sempozyum Kitabı, Editörler: Ceylan ME, Tarhan N, Çetin M. İstanbul, 1991,s. 57-62
63. Çetin M, Evren C. Atipik Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV "Uluslararası Katılımlı Sempozyum" Kitabı'nda bölüm. Editörler: Çetin M, Ağargün MY, Ebrinç S. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998
64. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Tosuner C, Başoğlu C. Tedaviye dirençli şifozrenlerde zuklopentiksol'un etkinliği ve güvenirligi : kontrollu bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1995;5: 60-65
65. Çetin M, Ebrinç S, Ağargün MY, Yiğit S. Risperidone for the treatment of monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999;60:554
66. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Başoğlu C,Semiz ÜB, Filiz M. Klasik nöroleptiklerle tedaviye dirençli psikozlarda sulpiridin etkinliği ve emniyeti. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998;8:18-24
67. Çetin M, Ozcubukcuoglu A, Tarhan N, Congeval M, Tosuner C, Basoglu C. Effectiveness and Tolerability of Melperone in Treatment-Resistant Schizophrenia. Book of Abstracts, X. World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
68. Çetin M, Özçubukçuoğlu A, Tarhan N, Cöngeval M, Tosuner C, Başoğlu C. Effectiveness and Tolerability of Cis (Z)-Clopentinol in Treatment-Resistant Schizophrenics. Book of Abstracts,X.World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996 Vol.2 p.65
69. Çetin M. Psikiyatrik uygulamada ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9:78-92
70. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A Sulpride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind placebo controlled study.*Br J Psychiatry* 1997; 17: 59
71. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Valevski A, Bodinger L, Munitz H, Weizman A.Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Mar;17(2):59-64
72. Evren EC. Risperidon: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1997;7:18-22

73. Uzun Ö, Özşahin A, Sürmeli BA, Battal S. Tardiv diskinezi tedavisinde klozapin: üç olgu nedeniyle. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1997; 7:31-34
74. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: Üç yıllık izlem. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:74-80
75. Özşahin A, Uzun Ö, Doruk A. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapinin etkinliğinin demografik ve klinik özelliklerle ilişkisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8: 14-17
76. Herken H, Kaya N, Beşiroğlu L, Derman H, Özkan İ. Kronik şizofreni hastalarında klozapin ve sulpiridin etkinliğinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:148-151
77. Herken H, Özkan I, Beşiroğlu L, Derman H, Kaya N. Klozapin ve sulpiridin pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkinliğinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:244-248
78. Kundakçı T. Geç diskinezili ve dirençli bir katatonik şizofreni olgusunda klozapin tedavisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:40-42
79. Sayar K, Saygılı S. Yeni antipsikotikler: Bir gözden geçirme. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1997; 7:1-4
80. Ceylan ME, Erdiş F. Nöroleptikler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1996; 6:11-27
81. Kurt E, Oral T, Verimli A. Şizofren ve diğer psikotik hastalarda klasik ve yeni antipsikotik ilaçların insulin ve glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12:57-63
82. İpekçi S, Birsöz S. Şizofreni ve dirençli şizofreni tedavisinde temel ilkeler ve antipsikotiklerin rasyonel kullanımı. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:226-231
83. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: yeni bir atipik antipsikotik ilaç. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11:276-282
84. Öztürk M, Sayar MK, Tüzün Ü. Asperger bozukluğu olan çocuklarda risperidon kullanımı: olgu sunumu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10:51-55
85. İlhan A, Özcan ME, Tuncer C, Kalı S, Boztepe AV, Pekdemir H. Antipsikotik kullanımının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:112-117
86. M Bourin, GB Baker. It is a risk prescribe together neuroleptics and benzodiazepines? Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:51-53
87. Joliet P, Bourin M. Pharmacology of new antipsychotic drugs: are they stabilizers of schizophrenic psychism. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:113-118
88. Saygırlı I, Özşahin A, Gökçil Z, Özmenler KN, Karlıdere T. Melperon ve haloperidolun yan etki profilinin karşılaştırılması: bir çift kör çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8:168-175
89. Çayköylü A, Aydın N, Karalar F. Atipik antipsikotiklerle ortaya çıkan bir geç diskinezi ve süpersensitivite psikoza olgusu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11:37-40
90. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan AE. Monoseptomatik hipokondriak psikoz: risperidon kullanılan bir olgu. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001; 11: 41-45
91. Yazıcı AE, Yazıcı K, Taneli B Tot, Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkinliğinin karşılaştırılması: bir açık klinik çalışma Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12:115-120