

## YENİ ANTİPSİKOTİKLER: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Dr.Kemal Sayar\*, Dr.Sefa Saygılı\*\*

### ÖZET

*Yeni antipsikotikler eski, klasik antipsikotik ilaçlarından etki mekanizmaları ve yan etki profilleriyle ayrılırlar. Araştırmalar bu ilaçların tedaviye dirençli şizofreninin negatif bulgularının tedavisinde bazı avantajlar taşıdığını göstermektedir. Bu yazıda, konuyla ilgili son yayınlar ışığında yeni antipsikotik ilaçlar değerlendirilmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Antipsikotik, Şizofreni, Klozapin, Risperidon, Olanzapin.  
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni,7:(1-4)( 4 -10 ),1997.

### SUMMARY

#### *New Antipsychotics: A Review*

*New antipsychotics differ from the old, classical antipsychotics by their mechanism of action and side effect profiles. Studies suggest that these drugs carry some advantages in the treatment of treatment-resistant schizophrenics and negative symptoms of schizophrenia. In this article, the new antipsychotics are reviewed with the aid of most recent literature.*

**Key Words:** Antipsychotic, Schizophrenia, Clozapine, Risperidone, Olanzapine  
Bull. Clin. Psychopharmacol., 7: (1-4),(4-10),1997.

\* Psikiyatri Uzmanı, \*\*: Psikiyatri Doçenti, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği

## GİRİŞ

Yeni antipsikotik ilaçların, kullanıma girmesiyle birlikte şizofreni tedavisinde büyük bir açılım sağlandı. Bugüne kadar ilaç tedavisiyle ancak sınırlı bir ilerleme kaydedilebilen belirtilerde, yeni ilaçların kullanılmasıyla birlikte ciddi iyileşmeler görüldü. Bu

ilaçlar aynı zamanda şizofreni patofizyolojisiyle ilgili bilgi ve düşüncelerde de köklü bir dönüşüm ortaya çıkardılar. Bu yazımızda yeni antipsikotik ilaçların tedavide sağladığı açılımlara değineceğiz.

## ESKİ ANTİPSİKOTİKLER

Klorpromazin ilk nöroleptik ilaçtı ve 40 yıl önce klinik uygulamaya girmişti. Daha sonra birkaç sınıf antipsikotik ilaç bulunduysa da bu ilaçlar D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke ederek parkinsonizm benzeri yan etkilere yol açıyorlardı. Bu ilaçların miligram olarak klinik gücü ile D<sub>2</sub> reseptörlerine gösterdikleri afinite, antipsikotik etkinin oluşumunda bu mekanizmanın önemini göstermekteydi. Bu ilaçların hiçbirisi diğere antipsikotik etkinlik bakımından üstün değildi(1,2).

Bu antipsikotiklerin şizofreninin akut tedavisinde ve nüksün önlenmesinde değerleri yadsınamaz ancak hastaların %20-30'unun akut tedaviden neredeyse hiç yarar görmedikleri, %20-30'unun yeterli sürdürüm tedavisine karşın akut epizoddan bir veya iki yıl sonra nüks gösterdikleri bilinmektedir(3,4). İlk epizod için tedavi gören hastaların %15'inde psikotik bulgu ve belirtiler aylarca süren tedaviden sonra tam olarak düzelmeyebilir(5) Negatif belirtiler üzerinde görece bir etkiye rağmen pek çok hastada residüel (tortu) belirtiler kalmaktadır. Küntleşmiş duygulanım, konuşma yoksulluğu ve motivasyon eksikliği gibi bu tortu belirtilerin antipsikotik ilaçlara yeterli yanıtı verip vermeyeceği konusu tartışmalıdır. Üstelik eski

antipsikotikler parkinsonizm, akatizi, distoni ve geç diskinezi gibi hastada sıkıntı uyandıran bir dizi yan etkiye yol açabilmektedir(4). Eski antipsikotikler şizofreninin pozitif bulguları üzerinde negatif belirtilere oranla daha fazla etkilidirler, oysa şizofrenide görülen psikososyal ve mesleki yeti yitiminin önemli bir kısmı negatif bulgulardan kaynaklanmaktadır(6). Klasik antipsikotiklerin yol açtığı yan etkiler optimal dozun ne olduğu konusunda tartışmalara yol açmıştır. Rifkin ve ark. haloperidolün üç dozunu (10,30 ve 80 mg/gün) hastaneye yeni yatan şizofren hastalarda karşılaştırmışlar ve hem sonuç hem de yan etkiler açısından arada bir fark bulamamışlardır(7). İlaç kan seviyeleri konusundaki çalışmalar da Haloperidol için etkili kan seviyesini 2-12 ng/mL olarak öne sürmüşler ancak bu konuda tam bir görüş birliğine varamamışlardır. Kan seviyesinin daha çok yan etkilerle bir bağlantısı olduğu düşünülmüştür(8). Daha düşük doz haloperidolün ve düşük haloperidol plazma seviyelerinin, akut alevlenme gösteren şizofreni hastalarında kullanılan yüksek dozlar kadar etkili olduğu yolunda kanıt vardır(9).

## YENİ (ATİPİK) ANTİPSİKOTİKLER

Klozapinin klinik uygulamaya girmesiyle birlikte 'atipik nöroleptik' kavramı yaygınlık kazanmıştır. Klozapin ekstrapiramidal yan etki açısından belirgin üstünlüğü olan ve özgül bir hasta toplumunda terapötik avantajı kanıtlanan ilk antipsikotiktir. Klozapinin bir dizi reseptöre bağlanması ve D<sub>2</sub> reseptörlerine zayıf bağlanma göstermesi, antipsikotik ilaç etkisini yönlendiren ve değiştiren diğer reseptörlere de dikkatin yönelmesini sağlamıştır(1,11). 'Atipik antipsikotik' kavramı ekstrapiramidal yan etki çıkarmadan klinik etkisini gösteren ilaçları işaret etmektedir. Farelerde

katalepsiye yol açmayan ama psikoza etkili olarak iyileştiren, yani antipsikotik etkisiyle ekstrapiramidal yan etkisi arasında geniş bir terapötik oran bulunan antipsikotik ilaçlar atipik olarak adlandırılırlar. Klinik bir bakış açısından atipiklik; haloperidol ve klorpromazin gibi tipik ilaçlara oranla çok daha düşük ekstrapiramidal yan etki ve geç diskinezi ortaya çıkaran ilaçların durumudur(12). Bu yazıda biri ülkemizde halen pazarda olan (Klozapin) ve diğer ikisi de pazara çıkmaya hazırlanan (Olanzapin, Risperidon) üç atipik veya yeni antipsikotik sözkonusu edilecektir.

## KLOZAPİN

Klozapin D<sub>2</sub> reseptörlerine zayıf, D<sub>1</sub> reseptörlerine güçlü olarak bağlanır ve limbik dopamin reseptörleri üzerinde striatal reseptörlere göre daha etkindir. Bu klozapin tedavisinde neden daha az ekstrapiramidal yan etki görüldüğünü açıklar. Standart nöroleptik ilaçların aksine, klozapinin geç diskineziye yol açtığı bildirilmemiştir. Klozapin başka bir nöroleptiğin yerine konduğunda geç diskinezi belirtilerini azaltmaktadır (13). Klozapin'in D<sub>1</sub>'in yanısıra D<sub>4</sub>

reseptörüne de güçlü şekilde bağlandığı ve D<sub>4</sub>/D<sub>2</sub> bağlanma oranının tüm diğer antipsikotiklerden güçlü olduğu bildirilmiştir(12). Klozapin  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub> ve 5-HT<sub>7</sub> reseptörlerine de bağlanarak hem adrenerjik hem de serotonerjik sistem üzerinden etki etmektedir. Klasik antipsikotik tedaviye cevap vermeyen şizofrenilerde klozapin %30 oranında düzelmeye sağlamıştır(14).

Klozapin alan kişinin diğer ilaçlarla etkileşim olabileceğinden nöroleptik, antidepresan, karbamezepin, lityum, benzodiazepinler gibi ilaçları kesmesi önerilir. Genellikle 400-600 mg/gün olarak kullanılan ilacın en önemli yan etkisi ciddi agranülositoz riskidir. Agranülositoz riski nedeniyle düzenli kan sayımı yapılması gerekir (18 hafta boyunca haftada bir, sonra ayda 1). Nöbetler, ateş, ekstrapiramidal etkiler (seyrek), hipersalivasyon, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, uyku hali, obsesif-kompulsif belirtiler, kilo alma, priapizm diğer yan

etkiler arasındadır(15). Özellikle tedaviye dirençli şizofrenide Klozapin ilk elde düşünülecek ilaçlardan biridir. Ayrıca geç diskinezisi olan ve standart nöroleptikleri tolere edemeyen hastalarda da ilk seçenek olarak düşünülebilir. Klozapin tedavisi altındaki hastaların yaşam kalitesinde dramatik gelişmeler bildirilmektedir. İş performansı ve sosyal etkinliğe ve etkileşime katılma yolunda önemli iyileşmeler sağlamakta ve şizofren insanları hastanelerden topluma kazandırmaktadır(16).

## RISPERİDON

Risperidon '5-hidroksitriptamin ve D2 antagonizmi antipsikotik ilaçların klinik profilini geliştirebilir mi?' önermesini sınamak için geliştirildi. Dopamin ve serotonin reseptörlerine güçlü şekilde,  $\alpha$ -1 adrenerjik reseptörlere daha zayıf bağlanır. Etkin bir antipsikotik olan Risperidon 8-10 mg üzerinde EPS (ekstrapiramidal yan etki) ortaya çıkarır. Klozapin ve Risperidon'u karşılaştıran 8 haftalık çift kör bir çalışma sonunda Risperidon alan hastaların %67'si, klozapin grubunun ise %65'i toplam bulgu skorlarında %20 azalma gösterdiler. Bu çalışmada kullanılan ortalama risperidon dozu 6.4, ortalama klozapin dozu ise 291 mg/gündü(4). Risperidon için çan şeklinde bir tedaviye yanıt eğrisi vardır ve maksimal antipsikotik etkinlik 6-10 mg/gün dozunda sağlanmaktadır. Bu dozda parkinsonizm seyrek olarak ortaya çıkar ancak az da olsa akatizi ve distoni bildirilmiştir(12). Beş kontrollü çalışmanın

metaanalizinde 6 mg/günlük Risperidon dozu alan hastaların %53'ünün, standart antipsikotik tedavi alan hastaların %40'ının iyileştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada pozitif bulguların risperidon tedavisiyle %25, negatif bulguların ise %60 daha çok iyileştiği (standart antipsikotiklere göre) ortaya konmuştur(17). Yan etkileri şöyle sıralanabilir: Ortostatik hipotansiyon, taşikardi, obsesif-kompulsif bulgular, QT uzaması, nöroleptik malign sendrom, uyku hali, konstipasyon, prolaktinemi, kilo alımı, azalmış cinsel istek. Hekimlerin yüksek güçlü bir nöroleptiği kesip risperidona başlamaları durumunda yan etkilerde ve psikozda bir artma olabileceğini hatırd tutmaları gerekir. Sonuç olarak Risperidon hem pozitif hem de negatif belirtiler için etkili, emin bir antipsikotiktir ve düşük EPS riski de hesaba katılırsa şizofreni tedavisinde ilk elde düşünülebilir(18).

## OLANZAPİN

Klozapinle aynı sınıftan olan Olanzapin klozapine benzer bir reseptör bağlanması gösterir. Histaminerjik veya nikotinik etkinliği yoktur ancak D2 reseptörüne daha güçlü şekilde bağlanır(6). Olanzapin A10 mezolimbik sistemde A9 striatal sisteme göre daha etkindir. 2.500 hastayı içeren dört klinik çalışmada Olanzapin ( $\geq 10$  mg/gün) BPRS (Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği)nde pozitif, negatif ve toplam bulgu skorlarında 5-20 mg/gün Haloperidol'e göre daha fazla düşme sağlamıştır. Haloperidol'ün ilk günden sonra artan EPS yan etkilerinin aksine Olanzapin plaseboya benzer bir akatizi ve EPS yan etki profili çizmiştir(19). Olanzapin, Klozapinin kullanımını sınırlandıran agranülositoz yan etkisine sahip değildir, ancak klozapin kadar etkin ve hem negatif hem de pozitif belirtiler üzerinde etkili bir antipsikotiktir. İkinci

duygudurum ve anksiyete bulguları üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir(20). Hafif sedasyon, hafif antikolinerjik etkiler, akatizi, hafif prolaktinemi, geçici ve asemptomatik transaminaz yükselmeleri ve kilo alımı bildirilmiştir. Ancak önemli olan bugüne dek olanzapin alan üçbini aşkın hastada agranülositoz bildirilmemiş olmasıdır(20). Ayrıca klozapinin yol açtığı hipersalivasyon da görülmemektedir.

Yeni antipsikotiklerin negatif bulgular üzerindeki etkinliği tartışılmaktadır. İlaça bağlı parkinsonizm negatif bulguları taklit edebileceğinden ve negatif bulgular pozitif bulguların iyileşmesiyle de iyileşme gösterebileceğinden yöntemsel bir sorun ortaya çıkmaktadır(4). Ancak altta yatan neden ne olursa olsun, negatif belirtilerde düzelmeye şizofreni tedavisine yeni bir boyut kazandırmaktadır.

## TEDAVİYE DİRENÇLİ HASTA

Bir hastanın tedaviye vereceği cevabın en iyi belirleyeni daha önceki ilaç klozapin, tedaviye dirençli hastalarda, klorpromazin'e pozitif bulgulardan yanıtıdır. Tedaviye dirençli şizofreninin bozukluğun tanımlanabilir bir alt grubunu oluşturduğu düşünülmüştür. Klinik iyileşmenin ilacın dopamin reseptörleri üzerindeki ani etkilerine bağlı olmadığı, daha sonra ortaya çıkan süreçlerle ilgili

olduğu bildirilmektedir(21). Tedaviye cevap hızı ilk 6-8 haftada yüksektir ve ilerideki 3-6 ayda da iyileşme sürece anlamına gelir(21). Tedaviye sonra azalır(22). Bu da her hastanın bir antipsikotik ilacı en az 6 hafta denemesi gerektiğini gösterir. Eğer hastalar bu dönemde hafif te olsa bir iyileşme gösterilirse dirençli hastada yeni antipsikotikler ilk elde düşünülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada

negatif bulgulara dek psikopatolojinin bütün boyutlarında üstün bulunmuştur (14).

Risperidon bir çalışmada, tedaviye dirençli hastalar için klozapinle eşdeğer etkinlikte bulunmuştur. Bu çalışmada risperidon etkisinin erken başladığı yolunda bir kanı oluşmuştur. Tipik antipsikotikçe cevap vermeyen bazı hastalarda risperidon klozapinden önce denenebilir(21).

Primer negatif bulguları, pozitif bulgulara ya da EPS yan etkilerine, disforik duygulanıma sekonder negatif bulgulardan ayırmak gerekir(23). Klozapin ve diğer

yeni antipsikotiklerin primer negatif bulguları tedavide ne kadar etkili oldukları belirsizdir. Daha önceki andığımız çalışmada(14) klozapin'in emosyonel çekilme, künt duygulanım, motor retardasyon gibi negatif bulgular konusunda da bir iyileşme sağladığı bulunmuştur.

Risperidon'un da negatif bulgular üzerinde etkili olduğuna yönelik yayınlar vardır(24). Yine Klozapinle olduğu gibi Risperidon'la da hastaların mesleki ve sosyal uyumlarında artma bildirilmektedir. Olanzapin'in tedaviye dirençli hastalarda etkinliği üzerine çalışmalar sürmektedir.

## SONUÇ

Yeni antipsikotikler şizofreni tedavisinde perdeyi aralamış ve bütünüyle karanlık görünen bazı semptom alanları üzerine bir ışık düşürmüşlerdir. Yeni bileşiklerin klinik uygulamada yaygınlık kazanmasıyla şizofreni patofizyolojisinde daha

kuşatıcı bir anlayışa ulaşılabilir. Bu ilaçlar, şizofreni üzerindeki etiketin kaldırılmasına ve şizofren kişilerin topluma daha aktif katılmasına katkıda bulunabileceklerdir. Bu da psikiyatri bilimi için yeni bir dönemin başlaması demektir.

## KAYNAKLAR

1. Seeman P, Lee T, Chau-Wang M, Wong K: Antipsychotic drug doses and neuroleptic dopamine receptors. *Nature* 1976, 261:717-719.
2. Seeman P: Dopamine receptor sequences: therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. *Neuropsychopharmacol* 1992, 7:261-284.
3. Kane JM, Marder SR, Schooler NR v ark. Efficacy of clozapine vs. haloperidol in a long term clinical trial. APA meeting, Miami, Florida, 24 Mayıs 1995.
4. Barnes TE, Kane MJ: Choosing between old and new anti-psychotics. *Current Opinion in Psychiatry* 1996, 9:41-44.
5. Lieberman J, Jody D, Geisler SH ve ark. Time course and biological correlates of treatment response in first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 50:369-376.
6. Kane JM. Choosing Among Old and New Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:427-438.
7. Rifkin A, Quitkin F, Klein DF: Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:166-170.
8. Van Putten T, Marder SR, Wishing WC ve ark. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull* 1991; 17:197-216.
9. Lindenmayer JP. Recent advances in pharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatric Annals*, 1993, 23:4 201-208.
10. Baldessarini RJ, Huston-Lyons D, Campbell A ve ark: Do central antiadrenergic actions contribute to the atypical properties of clozapine? *Br J Psychiatry* 1992, 160 (Suppl 17):22-29.
11. Meltzer HY: The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992, 160 (Suppl 17):22-29.
12. Kerwin RW: The new atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1994, 164:141-148.
13. Breier A: Mechanism of action of Clozapine *J Clin Psychiatry Monograph* 1996, 14:2:67.
14. Kane J, Honigfield G, Singer J v ark: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45:789-796