

Antipsikotikler (Nöroleptikler)

Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ

Şizofreninin Semptomları

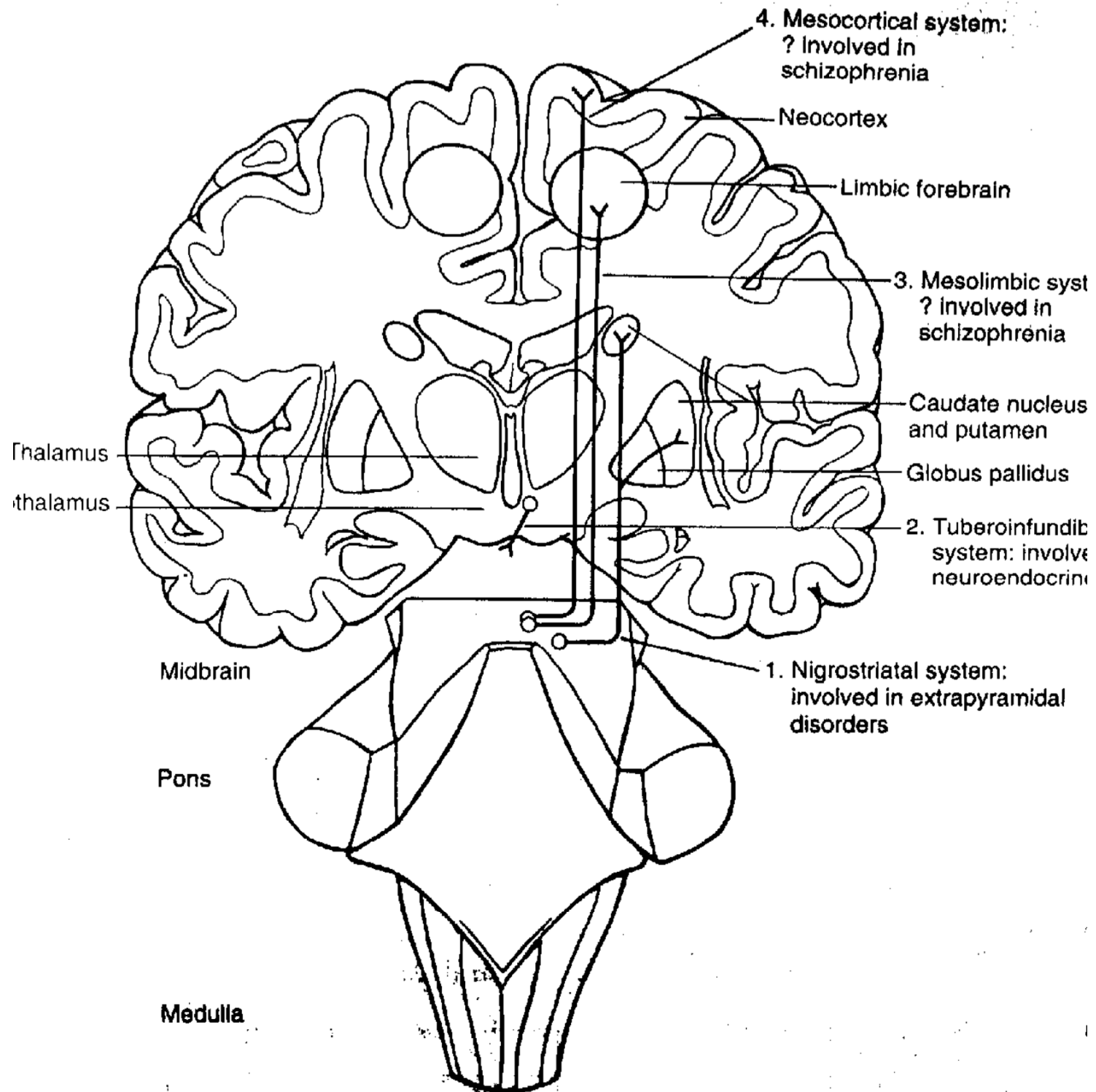
○ Pozitif Semptomlar

- Delüzyonlar
- Halüsinasyonlar
- Düşüncenin bozulması

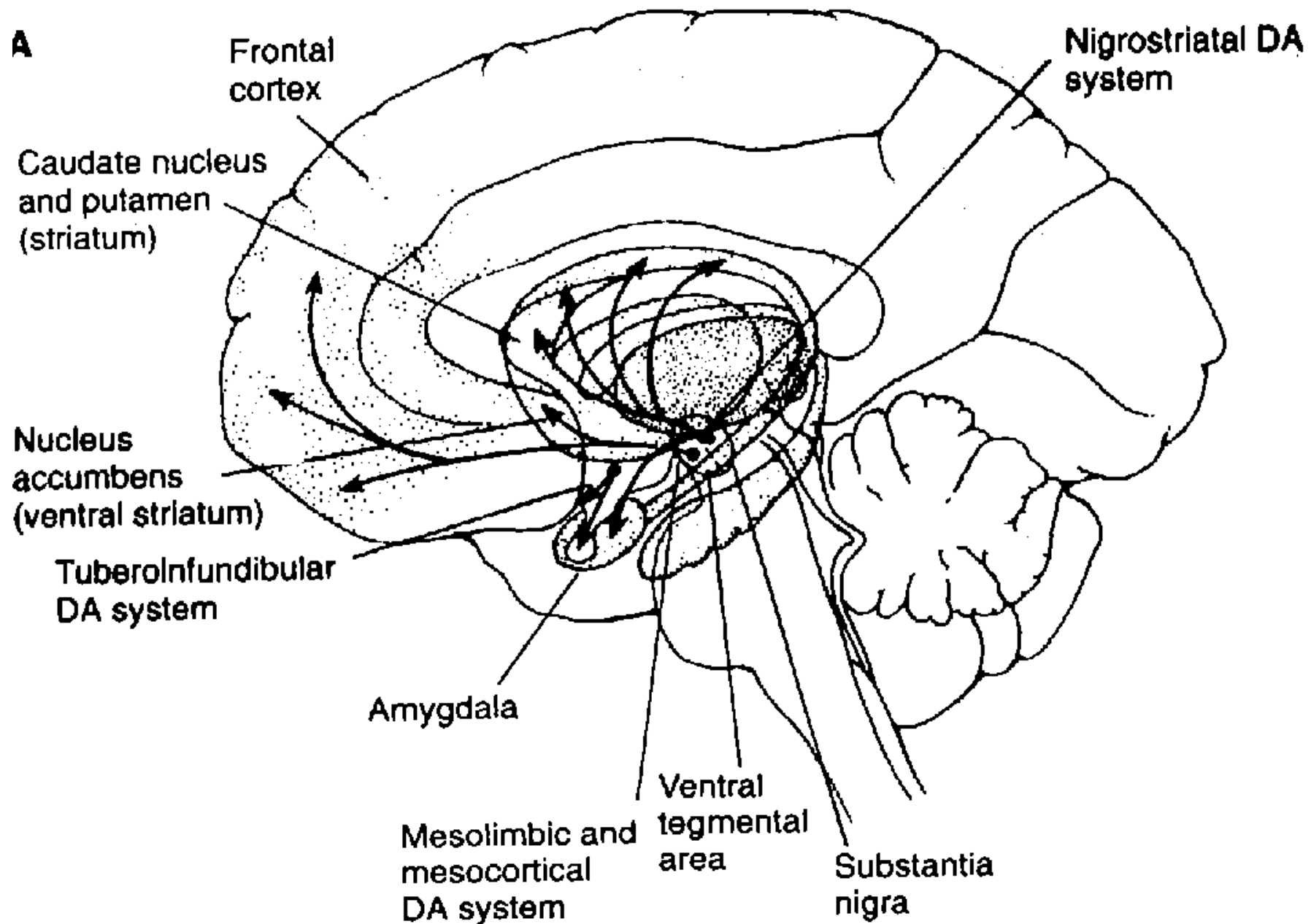
○ Negatif Semptomlar

- Küntleşmiş duygulanım
- Konuşma fakirliği
- Asosyalite
- Zevk alamama

Dopaminerjik Yolaklar



Dopaminerjik Yolaklar



Dopaminerjik Reseptörler

	İkinci Ulak	Selektif Agonist	Selektif Antagonist
D ₁	G _s (sAMP ↑)	Fenoldopam	
		<i>n. caudatus, putamen, n. accumbens, olfaktor tüberkül reseptör sinerjizması (D₂ agonistlerin etkilerini güçlendirir)</i>	
D ₂	G _i (sAMP ↓) G _{q/11} (IP ₃ /DAG ↑)	Bromokriptin	
		<i>striatum, hipofiz, motor (ekstrapiramidal), endokrin, emosyonel-kognitif etkiler</i>	
D ₃	G _i (sAMP ↓) ?		
		<i>n. accumbens, olfaktor tüberkül, hipotalamus emosyonel-kognitif etkiler</i>	
D ₄	G _i (sAMP ↓) AA salıv. ↑ FL metilasyon ↑		Klozapin D ₄ >D ₃ =D ₂ ve 5-HT _{2A} ve 5-HT _{2C} ant.
		<i>limbik yapılar (striatumda çok seyrek) emosyonel-kognitif etkiler</i>	
D ₅	G _s (sAMP ↑)	<i>hipotalamus, hipokampus Fonksiyonel önemi bilinmemektedir.</i>	

AA: araşidonik asit; FL: fosfolipaz

Serotonerjik Reseptörler

İkinci Ulak		Selektif Agonist	Selektif Antagonist
5-HT ₁			
5-HT _{1A}	G _{i/o} (sAMP ↓)	Buspiron (pars. ag.)	
			<i>Dorsal rafe nöronlarının somasında (anksiyete)</i>
5-HT _{1B}	G _{i/o} (sAMP ↓)		
5-HT _{1D}	G _{i/o} (sAMP ↓)	Sumatriptan Zolmitriptan	
5-HT _{1e}	G _{i/o} (sAMP ↓)		<i>Fonksiyonel önemi bilinmemektedir</i>
5-HT _{1f}	G _{i/o} (sAMP ↓)		<i>Fonksiyonel önemi bilinmemektedir.</i>

Serotonerjik Reseptörler

	İkinci Ulak	Selektif Agonist	Selektif Antagonist
5-HT ₂			
5-HT _{2A}	G _{q/11} (IP ₃ /DAG ↑)	Öğrenme ve bellek ↑	Ketanserin
5-HT _{2B}	G _{q/11} (IP ₃ /DAG ↑)		
5-HT _{2C}	G _{q/11} (IP ₃ /DAG ↑)	m-klorofenilpiperazin (m-CPP) <i>m-CPP anksiyeteyi, obsesyonu, psikozu, kognitif bozukluğu ↑</i>	
5-HT ₃	İyonotropik		Ondansetron Granisetron Tropisetron
5-HT ₄	G _s (sAMP↑)	<i>n. accumbens, olfaktor tüberkül, GİS, kalp</i>	
5-HT ₅	?		
5-HT ₆	G _s (sAMP↑)		
5-HT ₇	G _s (sAMP↑)		

Nöroleptiklerin Etkilerinde Reseptörlerin Rolü

❑ Antipsikotik etki

D2 ve D4

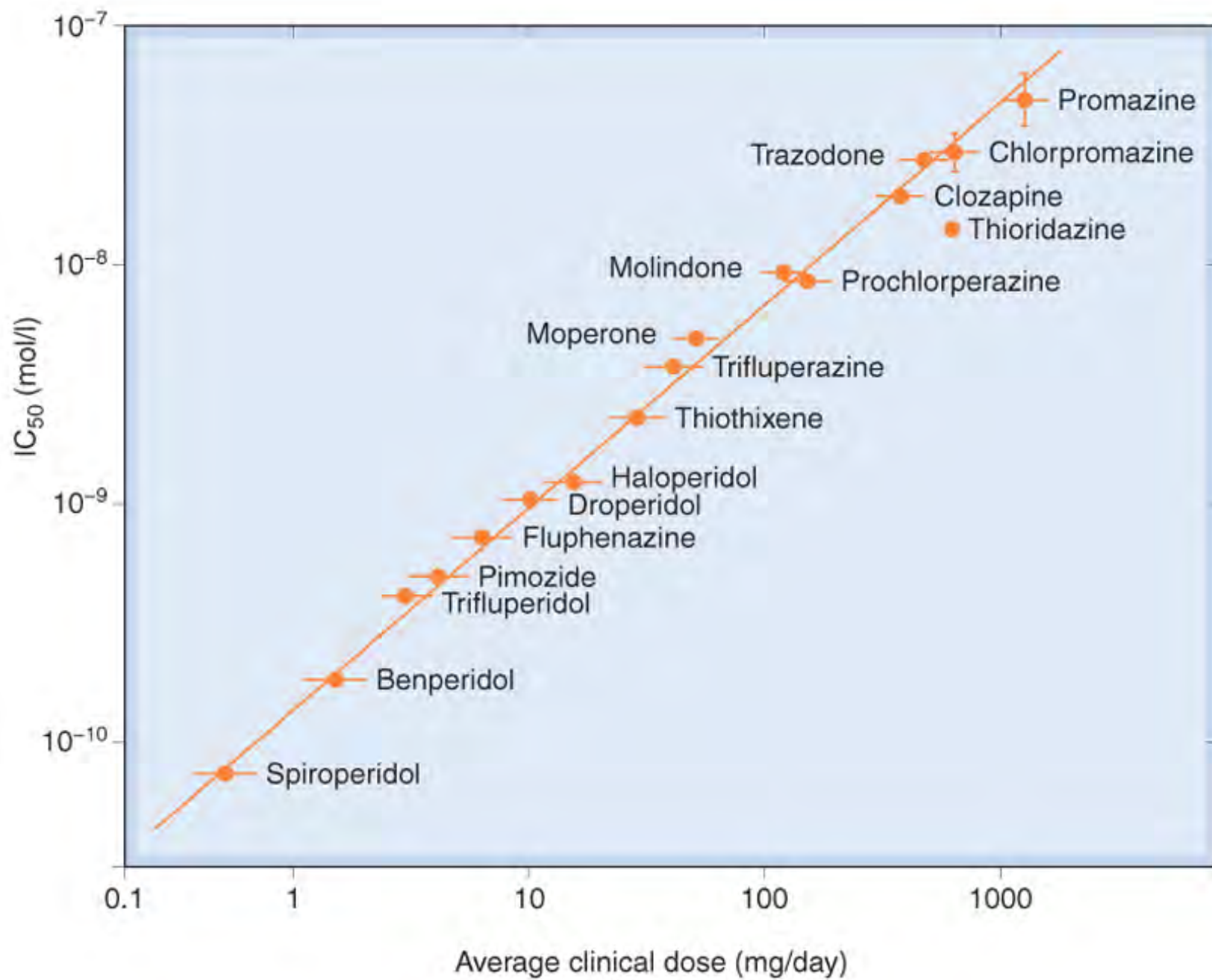
5-HT₂

❑ Ekstrapiramidal yan etkiler

D2

❑ Endokrin yan etkiler

D2



Deneyisel Modellerdeki Etkiler

❑ Nöroleptikler

Sakinma reaksiyonunu azaltırlar

Kaçma reaksiyonunu etkilemezler

❑ Hipnosedatifler

Sakinma ve kaçma reaksiyonunu azaltırlar

Nöroleptikler

A. Fenotiazinler

1. Alifatik fenotiazinler

Klorpromazin

*(asepromazin, levopromazin,
promazin, metotrimeprazin
trifluopromazin)*

2. Piperidinli fenotiazinler

Tioridazin

(mezoridazin, perisiyazin, pipotiyazin)

3. Piperazinli fenotiazinler

Flufenazin

*(trifluoperazin, perfenazin,
proklorperazin, asetofenazin,
karfenazin)*

B. Yapıca Fenotiazinlere Benzeyenler

Klorprotiksen, Tiotiksen

Zuklopentiksol, Flupentiksol

Loksapin

C. Butirofenonlar

Haloperidol

(melperon, droperidol, benperidol)

D. Diğer Nöroleptikler

1. Tipik nöroleptikler

Pimozid

Penfluridol

Molindon

Oksipertin

2. Atipik nöroleptikler

Klozapin

D2 etkinliği

Olanzapin

azaltılmış,

Risperidon

5-HT2 etkinliği

Sertindol

artırılmış

Amisülprid

olanlar

Aripiprazol

(ketiapin, seroquel, zotepin)

3. Arada kalan nöroleptikler

Sülpirid

D2 reseptörlere

Remoksiprid

ileri derecede

Rakloprid

selektif olanlar

Klorpromazin

NÖROLEPTİK SENDROM (25-50 mg, p.o. veya i.m.)

Hipnoz veya aşırı bir sedasyon hali oluşturmaksızın

Spontan hareketlerde yavaşlama

Çevreye karşı ilgisizlik

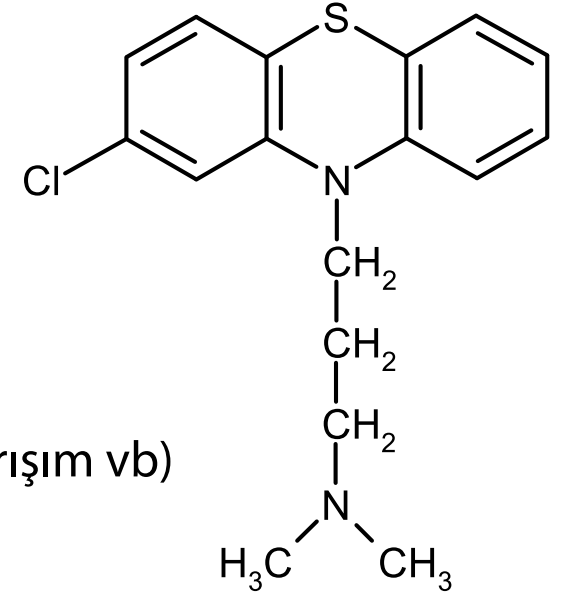
Çevreden gelen uyarılara yanıt vermeye isteksizlik

Yavaşlama, heyecansızlık

İnisiyatif ve merakta azalma

Motor fonksiyonlar normal

Kognitif yetenekler normal (zihinden hesap yapma, çağrışım vb)



Klorpromazin

- **Sedatif Etki**
- **Katalepsi (Katatoni)** (yüksek dozda)
- **Prokonvülsan Etki**
- **CTZ inhibisyonu**
- **Hipotermi**
- **Endokrin Etkiler**
 - prolaktin salgısında artış
 - FSH ve LH salgısında inhibisyon
- **Ekstrapiramidal Etkiler**
- **Otonom ve Diğer Etkiler**
 - α_1 -blokaj
 - antikolinergik etki
 - lokal anestezi etki
 - antihistaminik etki
 - 5-HT₂ blokajı
- **Vazomotor ve Solunum Merkezi Üzerine Depresan (Zayıf) Etki**

Nöroleptiklerin Çeşitli Reseptörlere Etkinlikleri

	D ₁	D ₂	α ₁	5-HT ₂	H ₁	M
Klorpromazin	+	++	+++	+	+	+
Tioridazin	++	++	+++	++	±	+
Perfenazin	-	+++	+	+	+	-
Haloperidol	-	+++	+	+	-	-
Klozapin*	±	+	+++	+++	+	±
Sülpirid	-	+++	±	-	-	-
Pimozid	-	+++	-	±	-	-

+++ Yüksek afinite; ++ Orta derecede afinite; + Az afinite; ± Çok az afinite;

- Etkisiz veya minimal etkili

*D₄>D₃=D₂

Nöroleptiklerin Yan Etkileri

	Doz (mg/gün)	Sed. Etki	EP Etki	Hipo TA	Diğer
<i>Alifatik fenotiyazinler</i>					
Klorpromazin	200-800	+++	++	++	Fotosensitizasyon (en fazla)
Asepromazin	6-9	+++	++	++	Çocuklardaki bulantı-kusma ve ajitasyonda kullanılır
Promazin	100-200	+++	++	++	
<i>Piperidinli fenotiyazinler</i>					
Tioridazin	150-600	+++	+	+++	Kardiyotoksisite (en fazla), pigmenter retinopati
Mezoridazin	75-300	+++	+	++	Kardiyotoksisite
<i>Piperazinli fenotiyazinler</i>					
Flufenazin	2-20	+	++++	+	
Perfenazin	8-32	++	++	+	
Proklorperazin	75-100	++	++	+	
Trifluoperazin	5-20	+	+++	+	

Nöroleptiklerin Yan Etkileri (devam)

	Doz (mg/gün)	Sed. Etki	EP Etki	Hipo TA	Diğer
Yapıca fenotiyazinelere benzeyenler					
Klorprotiksen	50-400	+++	++	++	
Tiotiksen	5-30	+ / ++	+++	++	
Flupentiksol	6-18	+ / ++	+++	++	
Zuklopentiksol	20-30	+ / ++	+++	++	
Loksapin	60-100	+	++	+	
Butirofenonlar					
Haloperidol	2-20	+	++++	+	
Melperon	100-200	+++	+	+	
Droperidol		+	++++	+	
Benperidol		+	++++	+	
Diğer Nöroleptikler (TİPİK)					
Pimozid	2-6	+	++	+	Hepatit yapabilir
Molindon	50-225	++	++	+	
Oksipertin	80-120	+++	+	++	Fotosensitizasyon

Nöroleptiklerin Yan Etkileri (devam)

	Doz (mg/gün)	Sed. Etki	EP Etki	Hipo TA	Diğer
<i>Diğer Nöroleptikler (ATİPİK)</i>					
Klozapin	150-450	++	0	+++	Agranülositoz Plazma prolaktin düzeyinde belirgin artma yapmaz
Olanzapin	5-20	+	+	++	
Risperidon	2-8	++	++	+++	
Sertindol	12-20	++	+	+++	QT uzaması, ventriküler aritmi
Ketiapin	300-500	+++	0	++	
Amisulprid	400-800	++	+	+++	
Aripiprazol	15-30	+	-	-	

Nöroleptiklerin Yan Etkileri (devam)

	Doz (mg/gün)	Sed. Etki	EP Etki	Hipo TA	Diğer
Diğer Nöroleptikler (ARADA KALANLAR)					
Sülpirid	400-800	+	+	-	Antiotistik ve antidepresan. Belirgin antiemetik ve antivertigo etki. Kan basıncını yükseltir. Gebelerde ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.
Remoksiprid	150-300	?	?	?	Aplastik anemi yapar. Tedavinin ilk 6 ayında haftada bir, daha sonra ayda bir kan sayımı yapılmalıdır.

Yan Etkiler

○ **Ekstrapiramidal Yan Etkiler**

- Akut distonik reaksiyonlar
- Akatisia
- Parkinsonizm
- Tardif diskinezi

○ **Sedasyon**

○ **Otonomik Yan Etkiler**

- Ortostatik hipotansiyon (α -blokaj)
- Atropin benzeri etkiler:
Ağız-boğaz kuruluğu, midriyazis, bulanık görme, konstipasyon, ileus, taşikardi, idrar retansiyonu (anti muskarinik etkili olanlar)

Reaksiyon	Özellikleri	Riskin Maksimum Olduğu Dönem	Öne Sürülen Mek.	Tedavi ve Önlemler
Akut distonik reaksiyonlar	Dil, yüz, boyun ve sırt kaslarında kasılmalar. Konvülsiyonu taklit edebilir, histeri değildir.	1. → 5. gün Çocuklarda ve 25 yaş ↓ gençlerde daha sıktır	?	• Antiparkinson ilaçlar¹ • Reversibldir, nöroleptik dozu azaltılınca belirtiler hafifler, kesilince ortadan kalkar
Akatisia	Aşırı hareketlilik, yerinde duramama	5. → 60. gün	?	• Doz azaltılmalı veya başka ilaca geçilmeli • Antiparkinson ilaçlar, benzodiazepinler veya propranolol² kullanılabilir.
Parkinsonizm	Bradikinezi, rijidite, tremor, maske yüz	5. → 30. gün	DAerjik ant.	• Antiparkinson ilaçlar
Tardif diskinezi	Oral-fasiyal diskinezi; yaygın koreoatetoz veya distoni	Tedavinin başlangıcından aylar veya yıllar sonra	Aşırı DAerjik etkinlik	• İlaç dozunun azaltılması belirtileri şiddetlendirir. • Başarılı bir tedavi yöntemi henüz yoktur; bu nedenle profilaksisi önemlidir.
Malign nöroleptik sendrom	Kaslarda rijidite ve akinezi, bilinç bulanıklığı, ateş, kreatin fosfokinaz ↑ Öldürücü olabilir	Haftalar (Nöroleptik kesildikten sonraki birkaç gün boyunca da risk yüksektir)		• Nöroleptik kesilir • Mekanik soğutma • Dantrolen³ veya bromokriptin⁴ (dopaminerjik agonist olarak) • Antiparkinson ilaçların yararı yok

1 difenhidramin HCl 25 veya 50 mg i.m.; benztropin mezilat 1 veya 2 mg i.m. veya yavaş i.v. injeksiyonla başlanır, sürdürme tedavisi aynı ilacın oral formu ile birkaç hafta sürdürülür.

2 propranololün nisbeten düşük dozları (20-80 mg/gün) sıklıkla etkindir. Selektif β_1 blokörler daha az etkindir.

3 dantrolene yanıt vermekle birlikte, iskelet kası Ca^{2+} transport sisteminde bir patoloji söz konusudur.

4 bromokriptin 10-40 mg/gün

○ **Seksüel Disfonksiyon**

- Ejakulasyonun inhibisyonu (α blokaj)
Bu etki **tioridazin**de en belirgindir.
- İmpotens. Ejakulasyonun inhibisyonuna ve hormonal bozukluklara bağlı olarak

○ **Nöroendokrin Yan Etkiler**

- FSH, LH ↓; Prolaktin ↑
- Kadınlar: Amenore, galaktore
- Erkekler: Jinekomasti, ödem, kilo ↑, libidoda ↓

Yan Etkiler

○ **Hepatotoksisite**

Kolestatik sarılık.

(Klorpromazin ve diğer alifatik nöroleptikler tarafından oluşturulur. Muhtemelen alerjiktir.) Genellikle ilk 4 hafta içinde ortaya çıkar.

○ **Hematolojik Yan Etkiler**

–Lökeni

–Nadiren agranülositoz ve aplastik anemi

–Klozapin nisbeten sık olarak agranülositoz yapar.

○ **Alerjik Reaksiyonlar**

–Ürtiker

–Makülopapüler ve peteşiyal döküntüler

–Nadiren Stevens-Johnson sendromu

–Klorpromazin ve diğer alifatik yapıli fenotiazinler

↑ dozda → fotosensitizasyon → ciltte koyu pigmentasyon

- **Göz**
 - Nadiren kornea ve lens opasiteleri, konjontival melanozis
 - Tioridazin - **pigmenter retinopati**
- **Toksik Psikoz**
 - Nöroleptik tedavisi sırasında nadiren oluşabilir. Muhtemelen ilacın antikolinerjik etkisine bağlıdır. Belirtileri atropin zehirlenme belirtilerine benzer.
 - Hastalığın nüksettiği izlenimini verebilir.
- **Konvülsiyona Eğilim**
 - Yeni atipik nöroleptiklerden risperidon ve remoksipridin konvülsan etkinliği yoktur veya çok azdır.
- **Kardiyotoksisite**
 - Tioridazin → aritmi
- **Malign Nöroleptik Sendrom**

İlacı Kesme

- Antipsikotik ilaçların uzun süreli tedavinin ardından kesilmesi her zaman basamaklı olmalı ve akut yoksunluk sendromları ya da hızlı nüks riskini engellemek için yakından izlenmelidir.

Şizofreninin Negatif Semptomlarını Daha İyi Düzelten İlaçlar

- Pimozid
- Penfluridol
- Klozapin
- Olanzapin
- Risperidon
- Sertindol
- Ketiapin
- Amisulprid

Spesiyaliteler

Klorpromazin

LARGACTİL

100 mg, 30 tablet

25 mg/5 ml, 10 ampul

Asepromazin

PLEGİCİL

1 mg/10 damla, 30 ml

Trifluoperazin

STİLİZAN

1 mg/ml, 5 ampul

1 mg, 2 mg ve 5 mg
30 draje

Haloperidol

NORODOL

2 mg /ml, 20 ml damla

5 mg, 50 tablet

10 mg, 30 tablet

20 mg, 20 tablet

5 mg/ml, 5 ampul

10 mg/ml, 5 ampul

Pimozid

NÖROFREN

2 mg, 30 tablet

Flupentiksol

FLUANXOL

3 mg, 50 tablet

20 mg/ml,
1 depo ampul

Melperon

BURONON

25 mg, 50 draje

100 mg, 30 draje

50 mg, 5 ampul

Tioridazin

MELLERETTES

10 mg, 30 draje

30 mg/ml, 30 ml damla

MELLERİL

25 mg ve 100 mg, 30 draje

Mezoridazin

LİDANİL

5 mg, 20 draje

Spesiyaliteler

Zuklopentiksol

CLOPIXOL

20 mg/ml, 20 ml damla

2 mg, 10 ve 25 mg, 50 tablet

50 mg/ml, 1 ACUPHASE ampul İM

200 mg/ml, 1 DEPO ampul İM

Sülpirid

DOGMATİL

200 mg, 24 tablet

SÜLPİR

50 mg, 30 kapsül

ZEPRİD

200 mg, 24 ve 48 tablet

50 mg, 30 kapsül

25 mg/5 ml, 200 ml oral solüsyon

Risperidon

RİSPERDAL

1 mg, 2 mg, 3 mg ve 4 mg, 20 tablet

Klozapin

CLONEX

25 mg ve 100 mg, 50 tablet

LEPONEX

25 mg ve 100 mg, 50 tablet

Amisülprid

SOLİAN

200 mg ve 400 mg
60 ve 90 tablet

Ketiapin

SEROQUEL

25 mg ve 100 mg, 30 tablet

200 mg, 30 ve 60 tablet

Olanzapin

REXAOİN

5 mg ve 10 mg, 28 tablet

ZYPREXA

2,5; 5; 7,5 mg ve 10 mg,
28 tablet

Apipiprazol

ABİLİFY

10, 15 ve 30 mg
28 tablet

Nöroleptikler aşağıdaki hastalıklardan hangisinde kullanılmaz? (Nisan 1988)

- a. Koroner arter hastalığı
- b. Parkinson
- c. Peptik ülser
- d. Bronşiyal astma
- e. Lösemi

(Cevap B)

Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin ekstrapiramidal yan etkisi en azdır? (Nisan 1988)

- a. Flufenazin
- b. Tioridazin
- c. Klorprotiksen
- d. Haloperidol
- e. Perfenazin

(Cevap B)

En fazla ekstrapiramidal yan etkisi olan nöroleptik hangisidir? (Eylül 1989)

- a. Trifluoperazin
- b. Haloperidol
- c. Klorpromazin
- d. Tioridazin
- e. Loksapin

(Cevap B)

Aşağıdakilerden hangisinde nöroleptikler kontrendikedir? (Nisan 1990)

- a. Mpreanestezik medikasyon
- b. Parkinson hastalığı
- c. Bulantı ve kusma
- d. Alkol halüsinozu
- e. Şizofreni

(Cevap B)

Aşağıdaki nöroleptiklerden kardiyotoksik etkisi en fazla olan hangisidir? (Eylül 1995)

- a. Klorpromazin
- b. Tioridazin
- c. Trifluoperazin
- d. Haloperidol
- e. Flufenazin

(Cevap B)

Psikotik bozukluğa yol açmayan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 1992)

- a. Amfetamin
- b. L-DOPA
- c. Fizostigmin
- d. Flufenazin
- e. Kortikosteroid

(Cevap D)

Kullanıldığında sedasyon, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon ve idrar retansiyonu ile hiperprolaktinemi yapan ilaç hangisidir? (Nisan 1994)

- a. Adrenalin
- b. İmipramin
- c. Atropin
- d. Klorpromazin
- e. Rezerpin

(Cevap D)

Aşağıdakilerden hangisi fenotiazin türevi nöroleptik ilaçların özelliklerinden biridir? (Nisan 2002)

- a. Sedatif etki oluşturmamaları
- b. Beyinde dopaminerjik aşırımı güçlendirmeleri
- c. Alfa adrenerjik blokaj
- d. Afektif bozuklukların tedavisinde kullanılması
- e. Antiepileptik etki göstermeleri

(Cevap E)

Aşağıdakilerden hangisi nöroleptiklerin etkisi değildir? (Nisan 2001)

- a. Öfori
- b. Ortostatik hipotansiyon
- c. Dopamin reseptör blokajı
- d. Prokonvulsif etki
- e. Deney hayvanlarında sakınma reaksiyonunun inhibisyonu

(Cevap A)

Aşağıdakilerden hangi klorpromazinin etkisi değildir? (Nisan 2001)

- a. Sedasyon
 - b. Antiemetik etki
 - c. Hipotermi
 - d. Alfa reseptör aktivasyonu
 - e. Ortostatik hipotansiyon
- (Cevap D)

Aşağıdakilerden hangisi antipsikotiklerin yan etkisi değildir? (Eylül 2000)

- a. Antimuskarinik etki
- b. Akatizi
- c. Tardif diskinezi
- d. Prolaktin azalması
- e. Parkinson hastalığı

(Cevap D)

Dopamin reseptörlerini bloke eden hangisidir? (Nisan 1999)

- a. Ergobromokriptin
- b. ?????
- c. Benserazid
- d. Pimozid
- e. Pribedil

(Cevap D)

Dopamin reseptörlerini bloke eden hangisidir? (Nisan 1999)

- a) Ergobromokriptin
- b) ???
- c) Benserazid
- d) Pimozid
- e) Flurazepam

(Cevap D)

Nöroleptiklerin hangi yan etkisinin tedavisinde dantrolen kullanılır? (Eylül 2003)

- a) Akut distoni
- b) Akatizi
- c) Perioral tremor
- d) Rijidite
- e) Nöroleptik malign sendrom

(Cevap E)

Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin terapötik dozlarda hipotansif etkisi en yüksektir?

- A) Haloperidol
- B) Pimozid
- C) Olanzapin
- D) Klozapin
- E) Flufenazin

(Cevap D)

2004 Eylül