

Nöroleptik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 10.03.2009

Konuşma planı

- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Nöroleptiklerin genel etkileri
- Klasik nöroleptikler
- Atipik nöroleptikler

Klasik nöroleptikler: fenotiazinler

Alifatikler

- Asepromazin (Plegicil)
- Klorpromazin (Largactil)
- Promazin (Sparine)
- Prometazin (Anegran)
- Triflupromazin (Vesprin)

Piperidin türevleri

- Mesoridazin (Lidanil)
- Piperasetazin (Quide)
- Tiyoridazin (Melleril)

Piperazin türevleri

- Asetofenazin (Tindal)
- Flufenazin (Moditen)
- Karfenazin (preparatı yok)
- Perfenazin (Trilafon)
- Proklorperazin (Compazine)
- Trifluoperazin (Stilizan)

3

Klasik nöroleptikler: butirofenonlar

- Droperidol (Dehydrobenzperidol)
- Haloperidol (Norodol)

4

Klasik nöroleptikler: tiyoksantenler

- Flupentiksol (Fluanxol)
- Klopentiksol (Clopixol)
- Klorprotiksen (Taractan)
- Tiyotiksen (Navane)

5

Atipik nöroleptikler

- Aripiprazol (Abilify)
- Amisulpirid (Solian)
- Klozapin (Leponex)
- Ketiapin (Seroquel)
- Loksapin (Loxitane)
- Molindon (Moban)
- Olanzapin (Zyprexa)
- Pimozit (Nörofren)
- Risperidon (Risperdal)
- Remoksiprid (preparatı yok)
- Sertindol (Serlect)
- Sulpirid (Sülpir)
- Ziprasidon (Zeldox)

6

Nöroleptiklerin etkileri

- Klasik nöroleptikler mezolimbik sistemdeki D₂-reseptörleri bloke ederler.
- Atipik nöroleptikler etkilerini serotonin reseptörlerini de bloke ederek oluştururlar.
- Santral sinir sistemi depresanı barbitüratlarla karşılaştırıldıklarında hastaların entelektüel fonksiyonlarını deprese etmezler ve motor koordinasyonu bozucu etkileri daha azdır; öfori meydana getirmezler.
- Dopamin konsantrasyonunu arttıran levodopa ve amfetamin gibi ilaçların etkilerini antagonize ederler. Prokonvülsif etkileri vardır. Deney hayvanlarında sakınma reaksiyonunun inhibisyonuna neden olurlar.

7

Nöroleptiklerin klinik kullanımları I

- Nöroleptikler, şizofreni, mani, ajitasyon (eksitasyon), ölenemeyen hıçkırık tedavisinde ve Huntington hastalığında istemsiz hareketlerin baskılanması için kullanılırlar.
- Klasik nöroleptikler şizofreninin pozitif semptomlarının (deliryum, halusinasyon, düşünce bozukluğu) giderilmesinde daha etkilidirler.
- Atipik nöroleptikler ise şizofreninin, klasik nöroleptiklere cevap vermeyen negatif semptomlarının (hislerin küntleşmesi, sosyal geri çekilme, insan ilişkilerinin bozulması) giderilmesinde etkilidirler.

8

Nöroleptiklerin klinik kullanımları II

- Tiyoridazin dışındaki pek çok nöroleptik ilacın antiemetik etkileri vardır ve bu etkileri medullanın kemoreseptör tetikleyici bölgesindeki D₂-reseptör blokajıyla sağlanır. Özellikle proklorperazin ilaçlarla indüklenen bulantılara karşı kullanılır.
- Nöroleptikler narkotik analjeziklerle kombine edilerek kronik ağrı ve anksiyete tedavisinde kullanılır (nöroleptanaljezi).
- Klorpromazin inatçı hıçkırık tedavisinde kullanılmaktadır.
- Prometazin, iyi bir antipsikotik ilaç değildir, ancak antihistaminik etkisi nedeniyle persistan kaşıntı tedavisinde kullanılabilir.

9

Nöroleptiklerin yan etkileri: ekstrapiramidal semptomlar I

- Bu ilaçlardan pek çoğu aynı zamanda kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörleri de bloke ettiklerinden çeşitli yan etkiler oluştururlar.
- Oluşturdukları **Parkinson benzeri semptomlar**, nigrostriatal dopamin reseptör blokajına bağlıdır ve reversibldir.
- Hastanın oturur pozisyonda kalamamasıyla karakterize **akatizi** de oluşturdukları bir motor bozukluktur.

10

Nöroleptiklerin yan etkileri: ekstrapiramidal semptomlar II

- Atipik nöroleptiklerin, klasiklere göre ekstrapiramidal yan etkileri daha azdır, ancak daha güçlü antimuskarinik etkileri vardır.
- Atipik nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etki oluşturabilme potensleri sırasıyla:
- Klozapin < Ketiapin < Sertindol < Olanzapin < Ziprasidon < Risperidon

11

Nöroleptiklerin yan etkileri: tardif diskinezi

- Tardif diskinezi özellikle yüzde, dudaklarda, istemsiz, tekrarlayan, yalama yutkunma hareketleridir. Nöroleptik tedavi başladıktan (sürdürüldükten) aylar, yıllar sonra gelişebilir. İlaç bırakıldıktan sonra dahi gelişebilir.
- %20-40 sıklıkla gözlenir ve irreversibldir; antikolinergiklerle tedavi edilemez.
- D₂-reseptörlerinin uzun süre blokajına bağlı dopaminerjik hipersensitivite (reseptör upregülasyonu) sonucu gelişir. Özellikle 50 yaşın üstündeki hastalarda siktir.
- Atipik nöroleptikler, antimuskarinik etkileri ve mezolimbik reseptörlere afiniteleri daha güçlü olduğu için daha nadir tardif diskinezi oluştururlar.

12

Nöroleptiklerin yan etkileri: adrenerjik, kolinerjik

- α -adrenerjik reseptör blokajı ile ortostatik hipotansiyon olur (özellikle klorpromazin, ayrıca klozapin).
- Antimuskarinik (antikolinerjik) etki ile bulanık görme, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, konstipasyon oluşur (özellikle tiyoridazin, klorpromazin, daha az olarak klozapin).

13

Nöroleptiklerin yan etkileri: serotoninerjik, histaminerjik

- Özellikle risperidon ve klozapin serotonin reseptörlerini bloke eder. Bunların parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezi gibi yan etki insidansları çok düşüktür.
- Özellikle prometazin ve klorpromazin H_1 histamin reseptörünü bloke eder.

14

Nöroleptiklerin yan etkileri: diğer

- Hipofiz bezinde D₂-reseptör blokajı ile hiperprolaktinemi yaparlar.
- Vücut ısısını düzenleyen merkezlere etki ile poikilotermi (ortama göre vücut ısısının değişmesi) yaparlar.
- Fenotiazinler bazen tıkanma sarılığına yol açarlar. Bu durum dozdan bağımsızdır, alerjik mekanizmalarla oluşur.
- Sedasyon ve kilo alma nöroleptiklerin yan etkileri arasındadır.
- Nöroleptik malign sendrom nadir fakat çok tehlikeli idiosinkratik reaksiyondur. Tedavisinde dantrolen kullanılır.

15

Antipsikotik ilaçların yan etkileri ve nedenleri

	Bulgu	Mekanizma
Otonom sinir sistemi	Akomodasyon kaybı, ağız kuruluğu, idrar yapma güçlüğü, konstipasyon	Muskarinik reseptör blokajı
	Ortostatik hipotansiyon, ereksiyon ve ejakülasyon disfonksiyonu	α adrenerjik reseptör blokajı
Santral sinir sistemi	Parkinson sendromu, akatizi, distoniler	Dopamin reseptör blokajı
	Tardif diskinezi	Dopamin reseptörlerinin hipersensitivitesi
	Toksik-konfüzyonel durum	Muskarinik reseptör blokajı
Endokrin sistem	Amenore, galaktore, infertilite, impotans	Dopamin reseptör blokajı sonucu hiperprolaktinemi oluşumu
Diğer	Kilo alma	Muhtemelen H ₁ ve 5-HT ₂ reseptörlerin birlikte blokajının sonucu.
	Tıkanma sarılığı	Alerjik mekanizmalar

Kaynak 2 Tablo 29.2 temel alınarak hazırlanmıştır.

16

16

Nöroleptiklerin yüksek doz toksisiteleri

- Kardiyotoksosite oluşturan tiyoridazin dışındakilerin yüksek doz toksisiteleri genellikle öldürücü değildir. Hipotansiyon oluşabilir, ancak sıvı tedavisine cevap verir.
- Konvulsiyon eşiğinin düşmesi sonucu nöbetlere neden olabilirler; bu durumun tedavisinde diazepam veya fenitoin kullanılır.

17

Tablo 21.1: Antipsikotik ilaçlar: etki gücü toksisite ilişkisi.

	İlaç örneği	Klinik etki gücü	Ekstrapiramidal toksisite	Sedatif etki	Hipotansif etki
Klasik nöroleptikler					
Fenotiazinler	Klorpromazin	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek
	Flufenazin	Yüksek	Yüksek	Düşük	Çok düşük
Tiyoksantenler	Tiyotiksen	Yüksek	Orta	Orta	Orta
Butirofenonlar	Haloperidol	Yüksek	Çok yüksek	Düşük	Çok düşük
Atipik nöroleptikler					
Dibenzodiazepinler	Klozapin	Orta	Çok düşük	Düşük	Orta-yüksek
Tienobenzodiazepinler	Olanzapin	Yüksek	Çok düşük	Orta	Çok düşük
Benzisoksazoller	Risperidon	Yüksek	Düşük	Düşük	Düşük
Florofenilindoller	Sertindol	Yüksek	Çok düşük	Çok düşük	Çok düşük
Dibenzotiazepinler	Ketiapin	Düşük	Çok düşük	Orta	Düşük-orta
Dihidroindolonlar	Ziprasidon	Orta	Çok düşük	Düşük	Çok düşük

Kaynak 2 Tablo 29.1 temel alınmıştır.

18

18

Klasik nöroleptikler

19

Klorpromazin

- Alifatik fenotiazindir. Klasik nöroleptiklerin prototipidir. Promazin ve triflupromazin de benzer kimyasal yapıya sahiptir.
- Özellikle otonomik olmak üzere çok sayıda yan etki oluşturduğu için sık kullanılmaz.
- Klorpromazin epilepsiyi şiddetlendirebilir, kornea ve lenste opasite yapabilir.
- Klorpromazin önlenemeyen hıçkırık tedavisinde de kullanılır. Oral ve parenteral preparatları vardır.

20

Tiyoridazin

- Piperidin türevi fenotiazindir. Sadece oral yolla kullanılır.
- Piperasetazin ve mesoridazin de benzer kimyasal yapıya sahiptir.
- Oluşturduğu ekstrapiramidal semptomlar hafiftir, ancak antikolinerjik etkileri en fazladır ve kardiyotoksisite oluşturabilir, QT intervalini uzatır.
- Ejekülasyon inhibisyonu ve retinada depozit (retinitis pigmentosa benzeri) oluşturabilir.

21

Flufenazin

- Piperazin türevi fenotiazindir.
- Asetofenazin, perfenazin, karfenazin, proklorperazin ve trifluoperazin de benzer kimyasal yapıya sahiptir.
- Enantat ve dekaonat türevleri ile depo formları oluşturulmuştur.
- Yüksek insidanda tardif diskinezi oluşturabilir.

22

Haloperidol

- Butirofenon türevidir.
- Droperidol de benzer kimyasal yapıya sahiptir.
- Parenteral formu da mevcuttur.
- Şiddetli ekstrapiramidal semptomlar oluşturur.

23

Tiyotiksen

- Tiyoksanten türevidir. Klorprotiksen de benzer kimyasal yapıya sahiptir.
- Parenteral formu da mevcuttur.
- Tardif diskinezi oluşturma insidansı düşüktür.

24

Atipik nöroleptikler

25

Klozapin

- Tedaviye dirençli hastalarda faydalı olabilir. Çok az ekstrapiramidal toksisite oluşturur.
- Parkinson hastalığı seyrinde oluşabilen psikozun tedavisinde ilk seçenek ilaçtır.
- 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörlerinin antagonistidir.
- Hastaların yaklaşık %2'sinde **agranülositoza** neden olabilir.

26

Risperidon

- Güçlü etkinliğe sahiptir.
- Düşük dozlarda ekstrapiramidal disfonksiyon oluşturmaz veya çok az oluşturur.
- Yüksek dozlarda hipotansiyon yapabilir.

27

Olanzapin

- Pozitif semptomlara olduğu kadar negatif semptomlara karşı da etkilidir.
- Ekstrapiramidal disfonksiyon oluşturmaz veya çok az oluşturur.
- Kilo artışı yapabilir.

28

Ketiapin

- Olanzapine benzer, muhtemelen ondan daha az kilo artışı yapar.
- Hipotansif etkisi çok düşüktür.
- Plazma yarılanma ömrü kısa olduğu için günde çift doz kullanılmalıdır.

29

Sertindol

- Olanzapine benzerdir. QT intervalini uzatır.
- Plazma yarılanma ömrü kısa olduğu için günde çift doz kullanılmalıdır.

30

Loksapin

- Kilo artışı yapmaz.
- Avantajları ve dezavantajları henüz tam belirlenmemiştir.

31

Aripiprazol

- D_2 , D_3 , $5-HT_{1A}$ ve $5-HT_{2A}$ reseptörlerine yüksek, D_4 , $5-HT_{2C}$, $5-HT_{7}$, α_1 - ve H_1 reseptörlerine orta derecede afinitesi olan ve serotonin reuptake'ini orta derecede inhibe eden yeni bir antipsikotiktir.
- D_2 ve $5-HT_{1A}$ reseptörleri üzerine parsiyel agonistik, $5-HT_{2A}$ reseptörlerine üzerine ise antagonist etkilidir.
- Muskarinik reseptörlere etkili değildir.
- Yarılanma ömrü uzundur.
- Yeni bir ilaç olduğu için toksisitesi henüz tam belirlenmemiştir.

32

Halüsinasyon yapabilen bazı ilaçlar

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| • Amantadin | • Meperidin |
| • β blokerler | • Narkotik analjezikler |
| • Ketamin | • Pentazosin |
| • Levodopa | • TCA* |

Hipomani, mani veya eksitasyon reaksiyonları yapabilen bazı ilaçlar

- | | |
|---------------------|---------------------|
| • Glukokortikoidler | • MAO inhibitörleri |
| • Levodopa | • TCA* |

33

Şizofreni benzeri veya paranoid reaksiyonlar yapabilen bazı ilaçlar

- | | |
|---------------------|---------------------|
| • Amfetaminler | • LSD |
| • Bromür | • MAO inhibitörleri |
| • Glukokortikoidler | • TCA* |
| • Levodopa | |

Deliryum veya konfüzyon yapabilen bazı ilaçlar

- | | |
|---------------------|------------------------|
| • Amantadin | • İsoniazid |
| • Aminofilin | • Metildopa |
| • Antikolinergikler | • Penisilinler |
| • Antidepresanlar | • Fenotiazinler |
| • Simetidin | • Ranitidin |
| • Digoksin | • Sedatif, hipnotikler |
| • Glukokortikoidler | • Vigabatrin |

34

Gelecek ders:

Antidepresan ve antimanik ilaçlar

**Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com**

Teşekkürler