

Yeni Nesil Antipsikotik İlaçlar ve Acil Servise Yansımaları

Uzm. Dr. Miray TÜMER
Ankara Şehir Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Antipsikotik ilaçlar

- Antipsikotik ilaçlar, herhangi bir nedenden kaynaklanan akut psikoz tedavisinde ve şizofreni gibi kronik psikotik bozuklukların tedavisinde benzersiz bir etkiye sahiptir.
- Sınıf olarak akut ajitasyon, bipolar mani ve diğer psikiyatrik durumların tedavisinde de etkilidirler.
- Atipik antipsikotikler olarak da bilinen ikinci nesil antipsikotikler , birinci nesil antipsikotiklere kıyasla daha düşük ekstrapiramidal yan etkiler ve geç diskinezi riskine sahiptir.
- Atipik antipsikotiklerden özellikle klozapin tedaviye dirençli şizofrenide benzersiz etkinliğe sahiptir.

Antipsikotik İlaçlar

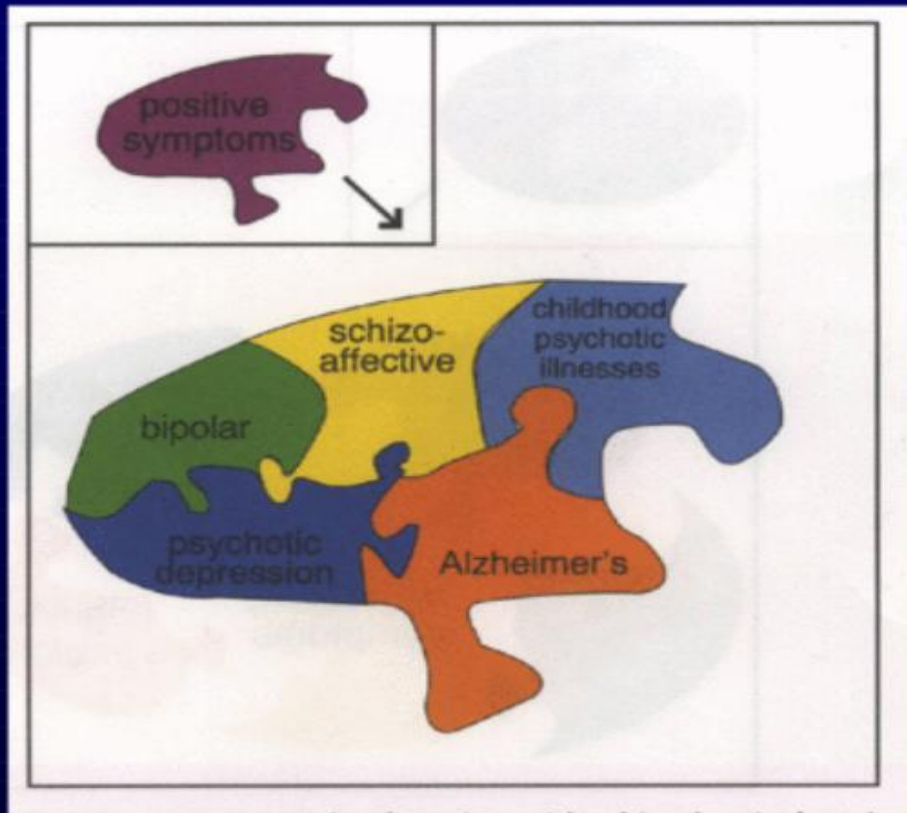
Endikasyonları

- **Psikotik semptomların tanımlayıcı özellikte olduğu psikiyatrik hastalıklar.**
 - Şizofreni
 - Kısa psikotik bozukluk
 - Şizofreniform bozukluk
 - Şizoaffektif bozukluk
 - Sanrılı bozukluk
 - Paylaşılmış psikotik bozukluk
- **Psikotik semptomların tanımlayıcı özellikte olmadığı psikiyatrik hastalıklar.**
 - Mani
 - Depresyon
 - Deliryum
 - Demans
 - Mental retardasyon

- **Erişkin psikiyatrisinde diğer kullanım yerleri.**
 - Her türlü ajitasyon ve eksitasyon durumları.
 - Anksiyete bozuklukları
 - Ağır kişilik bozuklukları
- **Çocuk psikiyatrisinde**
 - Otizm
 - Gilles de la Tourette sendromu
- **Psikiyatri dışında**
 - İnatçı bulantı, kusma, hıçkırık ve kaşıntı tedavisinde.
 - Anestezi

Pozitif Psikotik Semptomatoloji

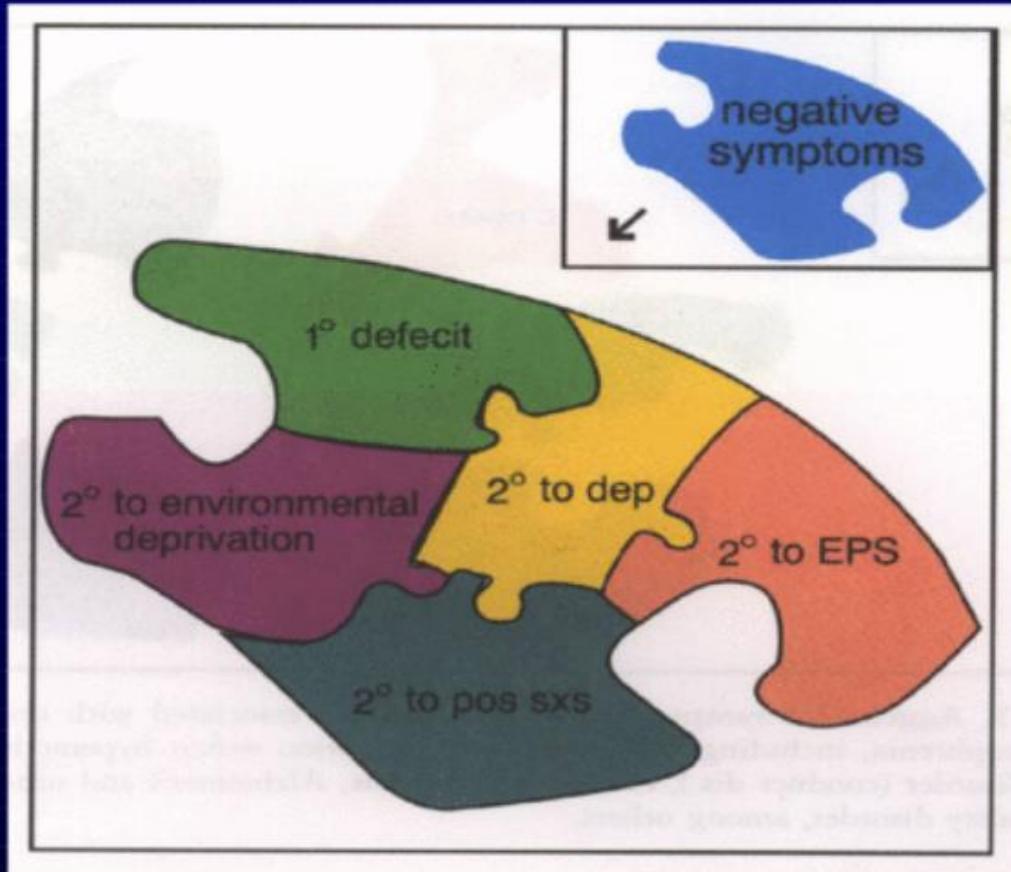
Normal ruhsal işlevlerin aşırılığı ile karakterize semptomlar



- Halüsinasyonlar
- Delüzyonlar
- Dezorganize konuşma
- Dezorganize davranış
- Katatonik semptomlar
- Ajitasyon / eksitasyon

Negatif Psikotik Semptomatoloji

Normal ruhsal işlevlerin azlığı / yokluğu ile karakterize semptomlar



- Affekte sığlaşma
- Aloji
- Avolisyon
- Anhedoni
- Dikkat bozukluğu
- Sosyal içeçekilme
- Emosyonel içeçekilme
- Kendine bakım azalması

Antipsikotik İlaçlar

Sınıflandırma

• Tipik Antipsikotikler

- Fenotiyazinler
- Butirofenonlar
- Tioksantenler
- Difenilbütülpiperidinler
- Dihidroindolonlar
- Dibenzokzapinler

• Atipik Antipsikotikler

- Klozapin
- Risperidon
- Olanzapin
- Ketiyapin
- Sülpirid
- Amisülpirid
- Ziprasidon
- Sertindol
- Zotepin

Farmakoloji

- Beyin dopamin D2 reseptörlerinin post-sinaptik blokajı ile etki ortaya çıkmaktadır
- 4 istisnai ilaç ;
 - **Aripiprazol** ve **brexpiprazol**, D2 reseptörü kısmi agonistleridir.
 - **Kariprazin**, D3'ü tercih eden bir D3/ D2 reseptörü kısmi agonistidir.
 - **Pimavanserin**, dopamin D2 afinitesi olmayan bir serotonin 5HT_{2A} ters agonisti ve antagonistidir

Yeni nesil antipsikotikler

- Yeni nesil antipsikotiklerin çoğu, dopaminerjik D₂ reseptörünün yanı sıra serotonin 5HT₂ reseptör üzerinden de etki eder.
- Muskarinik, alfa-adrenerjik reseptör aktiviteğinde değişiklikler
- 5HT₂ aktivitesi, atipik ilaçlarda daha düşük/hiç ekstrapiramidal yan etki (EPS) riski görülmesinin temel nedenidir.

Yeni nesil antipsikotikler

- EPS görülme riskinde azalmanın diğer nedenleri yeni nesil antipsikotiklerin post sinaptik D₂ reseptörüne daha gevşek bağlanması nedeniyle reseptörden ayrışmanın daha hızlı olmasıdır.
- Bu grup ilaçların striatal alanlardan ziyade limbik ve kortikal bölgelerdeki reseptörler bağlanması bulunmaktadır.

Yeni nesil antipsikotikler

- Oral yoldan parçalananan tabletler ; **aripiprazol , azenapin , klozapin , olanzapin , ve risperidon** . Hapları yutmakta güçlük çeken veya tabletleri ağızlarında "yanaklamaktan" veya saklayan ve bunları attığından şüphelenilen hastalar için özellikle yararlıdır.
- Anında salimli enjekte edilebilir **olanzapin ve ziprasidon**. Im formları var akut ajitasyon halinde
- Uzun etkili, enjekte edilebilir antipsikotikler , **Aripiprazol , olanzapin, paliperidon ve risperidon** 2-3 haftalık enjeksiyon

Yan etkiler ve acil servise yansımalar

- İkinci nesil antipsikotiklerle (SGA'lar) ilişkili yaygın yan etkiler ;
 1. Kilo alımı ve ilgili metabolik etkiler,
 2. Sedasyon,
 3. Antikolinerjik semptomlar,
 4. Hipotansiyon,
 5. Hiperprolaktinemi,
 6. Ekstrapiramidal semptomlar (EPS),
 7. Kardiyak etkiler, kardiyomiyopatiler,
 8. Kataraktlar
 9. Cinsel işlev bozukluğu bulunur.

	Weight gain	Glucose abnormalities	Hyperlipidemia	Akathisia	Parkinsonism	Dystonia	Tardive dyskinesia	Prolactin elevation	Sedation	Anticholinergic	Orthostatic hypotension	QTc prolongation
Second-generation agents												
Aripiprazole	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	*
Asenapine	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+	++	+
Brexpiprazole [◇]	+	+	++	++	+	+	+	+	++	+	+	*
Cariprazine [◇]	++	+	+	++	+	+	+	+	++	++	+	*
Clozapine [§]	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	++
Iloperidone	++	++	+	+	+	+	+	++	++	+	+++	+
Lumateperone [◇]	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	*
Lurasidone	+	++	++	++	++	++	++	+	++	+	+	*
Olanzapine	+++	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	++	++	++
Paliperidone	++	+	++	++	++	++	++	+++	+	+	++	+
Pimavanserin	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
Quetiapine	++	++	+++	+	+	+	+	+	+++	++	++	++
Risperidone	++	++	+	++	++	++	++	+++	++	+	++	++
Ziprasidone	+	+	+	++	+	+	+	++	++	+	++	+++

Yan etkiler

- **Metabolik sendrom** - Kilo alımı, diyabet ve dislipidemi, ve bunun sonucunda ortaya çıkan diyabetik ketoasidoz ve kardiyovasküler hastalık yeni nesil antipsikotikler ile görülebilir. obez, diyabetik veya prediyabetik olan veya yüksek riskli lipid profilleri olanların bu ilaçlarla diğer hastalara göre daha fazla sorun yaşama olasılığı daha yüksektir. **Klozapin** ve **olanzapin** diğer antipsikotiklerden anlamlı derecede daha yüksek risk taşırken, aripiprazol lurasidon , pimavanserin ve ziprasidon en düşük riskle ilişkilidir

Yan etkiler

- **Antikolinerjik etkiler;** çoğunlukla ağız kuruluğu veya kabızlık ve daha az sıklıkla bulanık görme veya idrar retansiyonu olarak bildirilir. **Klozapin** , muskarinik reseptörler için en güçlü afiniteye sahiptir ve yan etkilere ilişkin hasta raporları bu ilaçla en sık ve ciddidir.(dopamin D₄ veya alfa₂A adrenerjik reseptörlerdeki etki)
- **Olanzapin ve ketiapin**

Kardiyovasküler yan etkiler

- **QTc aralığı uzaması ve ani ölüm:** Antipsikotik tedavi sırasında 500 ms'den daha büyük düzeltilmiş bir QT aralığı (QTc) veya QTc'de 60 ms veya daha fazla artış, torsade de pointes için önemli bir risk olduğunu gösterir
- 1. **Ziprasidon** , diğer SGA'lara göre biraz daha fazla QT uzaması riskine sahip gibi görünmektedir(hipokalemi) **pimavanserin** ve **iloperidon** yüksek risk mevcut
- 2. **Ketiapin** doz aşımı halinde QT uzaması ve kardiyak risk ile ilişkili **azenapin ve paliperidonu**
- 3. **Olanzapin** ve **risperidonun** her biri hafif QT uzaması ile ilişkilendirilmiştir, ancak ikisi de bu konuda özel bir uyarı taşımaz
- 4. **Lurasidon** , **aripiprazol** , **brexpiprazol** ve **kariprazin** kardiyak aritmilere neden olma olasılığı en düşük olanlardır.

Kardiyovasküler yan etkiler

- **Miyokardit ve kardiyomiyopati : Klozapin** , çoğunlukla tedavinin ilk birkaç haftası veya ayında olmak üzere, potansiyel olarak ölümcül miyokardit ve kardiyomiyopati vakalarıyla ilişkilendi.yıllık miyokardit insidansı, % 0.01- 0.1 arasında
- **Ketiapin , risperidon ve ziprasidon** ile nadir miyokardit ve kardiyomiyopati vakaları bildirilmiştir

Kardiyovasküler yan etkiler

- **Ortostatik hipotansiyon** - Alfa-adrenerjik blokaja bağlı görülür, genellikle ortostatik taşikardi eşlik eder ve bunların her ikisi de ilaçlara maruz kalmanın ilk birkaç gününde veya doz artırıldığında yaygın şekilde görülür.
- En sık **klozapin, iloperidon , ketiyapin** ve **paliperidon** ile ve biraz daha az sıklıkla olanzapin risperidon ile gözlenir.

Ekstrapiramidal yan etkiler

- Yeni nesil antipsikotikler ile birinci kuşak antipsikotikler arasındaki tanımlayıcı fark, ekstrapiramidal yan etkileri (EPS) oluşturan akatizi, sertlik, bradikinezi, disfaji, titreme ve akut distonik reaksiyonların azalmış insidansısıdır.
- Yeni nesil antipsikotikler arasında **risperidon** , özellikle 4 mg / gün'den daha yüksek dozlarda en yüksek EPS riskini taşır
- **Tardif Diskinezi(TD)**, dudak şapırdatma, dil kıvrırma veya itme, çene hareketleri, yüz buruşturma ve gövde veya ekstremiteler kıvrınması dahil olmak üzere ağız, dil, yüz, ekstremiteler veya gövdenin istemsiz koreoatetoid hareketleriyle karakterizedir.
- TD riski yaşla, ilaçlara maruz kalma süresiyle ve EPS'nin önceden gelişmesiyle artar.(risperidon , paliperidon , aripiprazo , asenapin ve lurasidon)

Diğer yan etkiler

- Nöbet : klozapin
- Katarakt: ketiapin, klorpropamazin
- Prolaktin artışı : risperidon, pariperidon
- Cinsel yan etkiler: klozapin , olanzapin veya risperidon
- Sedasyon: klozapin ve ketiyapin
- Düşmeler : sedasyon ve ortostatik hipotansiyona bağlı
- Artmış mortalite riski
- Agranulositoz: klozapin
- Artmış duyarlılık sendromu : ziprasidon ve olanzapin
- Hipotiroidi

Diğer yan etkiler

- **Nöroleptik malign sendrom** - Nöroleptik malign sendromun (NMS) patognomonik özellikleri, genellikle rabdomiyoliz ve kreatin kinazyükselmesinin eşlik ettiği ateş, kas sertliği, mental durum değişiklikleri ve otonomik instabilite durumudur.
- Nadirdir ancak potansiyel olarak ölümcüldür ve tıbbi bir acil durum oluşturur.
- Acil serviste müdahale gerektirir.

Nierenberg NMS tanı kriterleri

No	Zorunlu kriterler	Majör kriterler	Minör kriterler
1	Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı	Hipertermi (vücut ısısı diğer sebepler olmaksızın >38°C)	Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz majör kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi)
2	Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı	Musküler kurşun boru rijiditesi	Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi veya solunum yetersizliği)
3	Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi	Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)	Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000)
4		Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)	Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)
5		Bilinç durumunda değişiklik	

DSM-IV NMS tanı kriterleri

No	A kriterleri	B kriterleri	C kriterleri	D kriterleri
1	Kas rijiditesi	Terleme	Bu durum bir başka tıbbi hastalığın varlığıyla daha iyi açıklanamaz	Bu durum bir başka mental bozukluk ile daha iyi açıklanamaz
2	Yüksek ateş	Disfaji		
3		Titreme		
4		İnkontinans		
5		Bilinç değişikliği		
6		Mutizm		
7		Taşikardi		
8		Yüksek veya değişken kan basıncı		
9		Lökositoz		
10		Kas hasarını gösteren laboratuvar bulguları (örn. CPK yüksekliği)		

Nms tedavisi

- Nöroleptik Malign Sendrom tedavisinde en etkin ilaç **dantrolen**'dir ve mortaliteyi önemli oranda azaltır.
- Bromokriptin, amantadin, levadopa, elektrokonvülsif terapi, nifedipin
- Gelişen rijiditeyi çözmek için nöromüsküler bloker (özellikle Cisatrakurium) kullanılabilir.
- Benzodiazepinler
- IV hidrasyon
- Dirençli olgular için EKT uygulaması da tedavi önerileri arasında yer almaktadır

Teşekkürler