
Atipik Antipsikotikler

Prof. Dr. Aslan OĞUZ*, Yrd. Doç. Dr. Ali Saffet GÖNÜL*

Şizofrenideki belirtiler genel olarak pozitif ve negatif semptomlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu belirtilerin ayrıştırılmasında net bir fikir birliği olmamakla birlikte psikomotor ajitasyon, motor eksitasyon, halüsinasyonlar, delirler ve düşünce bozuklukları pozitif semptomlar, psikomotor yavaşlama, istenç azalması, apati ve azalmış duygusal anlatım, düz duygulanım, konuşma içeriğinin fakirliği ise negatif semptomlar olarak kabul edilir (Ananth ve ark. 1991). Daha sonra yetersiz duygulanım ve konuşma kapsamı fakirliği de negatif belirtilere eklenmiştir. Uygunsuz duygulanım ise en tartışmalı semptomdur, çünkü yetersiz duygulanımdan ayırt edilmesi oldukça zordur (Möller ve ark. 1994).

Şizofreninin ilaçla tedavisi 1950'li yılların başlarında "Largactil" olarak adlandırılan klorpromazin keşfi ile başlar; sonraları klorpromazine benzer etkileri olan başka antipsikotikler de geliştirilmiştir. Nöroleptikler olarak da adlandırılan bu tipik antipsikotikler genellikle şizofreninin akut formlarında daha etkindirler ama tedavi edici dozlarında sıklıkla ekstrapiramidal semptomlar (EPS) diye bilinen yan etkilere neden olurlar ve negatif belirtiler üzerine etkilerinin pozitif belirtilere etkilerinden çok daha az olduğu da bilin-

mektedir. Bu ilaçların plaseboya üstün etkinlikleri kanıtlanmakla birlikte, tahminler şizofreniklerin yaklaşık %15'inin bu ilaçlarla tedaviye dirençli olduğunu göstermektedir. Bu hasta grubu sağaltıma dirençli olarak bilinir. Şizofrenik hastaların yaklaşık %70'i nöroleptiklerden yarar görür ama gene de pozitif ve/veya negatif belirtiler ve psikososyal işlevsel eksiklikler gösterirler. Bu hasta grubu kısmen yanıt verenler olarak bilinir. Şizofreniklerin yaklaşık %15'inde optimal belirti denetimi ve işlevsel bozuklukların onarımı elde edilir. Bu bulgular nöroleptiklerin EPS'ye neden olduğu gerçeği ile birleştirilince ve yıllık geç diskinezi insidansının %4-5 olması ve tüm bu nedenlerle hastaların ilaç alma konusundaki gönülsüzlükleri de dikkate alındığında, tipik nöroleptiklerin şizofreni sağaltımında yeterli olmadıkları anlaşılır (Breier Buchanan 1998). Bazı hastalarda negatif semptomlar ilacın EPS, sedasyon, disfori ve depresyon gibi yan etkilerine bağlı olarak gelişebilir ve bu ikincil belirtileri hastada var olan birincil negatif semptomlardan veya defisit semptomlarından ayırtırmak güçtür (Carpenter ve ark. 1988, Möller ve ark. 1994).

Başlangıçta antipsikotik etkisi olduğu bilinen ama EPS türü yan etkileri görece olarak daha az olan antipsikotikler atipik olarak adlandırılıyordu ve bunlar da "sulpirid", "tiyoridazin" ve "klozapin" gibi eski antipsikotiklerdi. Son zamanlarda ise bu terim EPS yan etkileri daha az ve şizofreni semp-

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

tomlarını sağaltmada etkinliği daha çok olan her yeni potansiyel antipsikotiğe, fazla seçici olmasızın ve belki de hatalı olarak verilmeye başlandı (Reynolds 1998). Bu tür antipsikotikler geliştirilmeden önce antipsikotiklerin EPS etkilerinin antipsikotik etkinlikle köklü bir bağı olduğu düşünülmekteydi.

Atipik tanımı üzerinde genel bir fikir birliği olmakla birlikte klozapin prototip olarak kabul edilir ve biyokimyasal, farmakolojik veya klinik olarak klozapine benzeyen ilaçların hepsi, bu benzerliğin ne denli yakın olması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmasızın, atipik olarak adlandırılırlar (King 1998). Atipik nöroleptiklerin genel özellikleri şunlardır: 1. Düşük EPS yapma potansiyeli; 2. Pozitif, negatif ve dezorganizasyon semptomları üzerine etkide üstünlük; 3. Serum prolaktin düzeyini yükseltici etkisinin olmaması; 4. Tedaviye dirençli olgularda etkinlik; 5. Uzun süre kullanım sonrası tardif diskinezi ve distoni belirtilerinin ortaya çıkmaması.

Klasik antipsikotiklerin yan etkilerinin striatumda dopamin reseptör blokajı ve dopamin D₂ reseptör afinitesi ile yakın ilişkiye bağlı olduğu kabul edilir ve bu ilaçların klinik etkinlikleri de D₂ reseptörlerinin antogonizminin şizofreni tedavisinde olası etkinlik mekanizmasına işaret eder. Bununla birlikte D₂ reseptör blokajının nasıl antipsikotik etkiye yol açtığı da belli değildir, çünkü şizofrenide birincil dopamin sistem anormalitesi için maddi bir kanıt yoktur (Reynolds 1998). D₂ reseptör blokajı hemen bir iki dozdan sonra sağlanabilirken, antipsikotik etki günler ya da haftalar sonra ortaya çıkmaktadır (Lieberman 1993). Diğer taraftan atipik antipsikotiklerin üstün etkinliği ise D₂ ve 5-HT₂ reseptörlerinin kombine blokajına bağlı olabilir (Christopher ve Lewis 1998, Yüksel 1998).

SÜLPİRİD

Benzamid türevi bir nöroleptiktir. Apomorfini antagonize etmesine karşın kataleptik etkisi ancak çok yüksek dozlarda ortaya çıkar. Sedatif etkisi yoktur, dezinhibitör etkisi belirgindir ve güçlü bir antiemetiktir. Ağız yolu ile alınan sülpirid karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşerek esas idrar yoluyla, az bir bölümü de feçesle atılır. Yarı ömrü 10 saat kadardır (Tuğlular 1985).

Sülpiridin dopamin reseptörlerine, özellikle D₂ alt grubuna seçici affinite gösterdiği, diğer reseptörlere afinitesinin daha az olduğu, periferde kan damarları ve gastrointestinal sistem düz kaslarındaki dopamin reseptörlerinde güçlü antagonist etki gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca, çeşitli çalışmaların sonuçlarına dayanarak D₁ reseptörlerini az oranda etkilemesinin kan-beyin engelini düşük oranda geçmesiyle ilgili olabileceği, depresif hastalarda düşük dozda kullanılmasıyla gözlenen dezinhibitör etkinin presinaptik mekanizma aracılığıyla dopaminerjik geçişin kolaylaşmasına bağlanabileceği üzerinde durulmaktadır. Şizofrenide daha yüksek dozlarda aynı zamanda dopamin reseptörlerinin postsinaptik inhibisyonu da oluşur, böylece hem negatif hem de pozitif belirtilerin etkilendiği düşünülmektedir (Gülseren 1996). Düşük dozlarında (300-1600 mg/gün) pozitif belirtilerin tedavisinde etkindir. EPS riski düşük olmasına karşın serum prolaktinini artırır ve bu nedenle galaktore, jinekomasti ve obesite gibi hormonal bozukluk ve değişiklikler sık görülür. Ülkemizde Dogmatil 200 mg tablet ve Sülpir 50 mg kapsül formunda bulunmaktadır.

KLOZAPİN

Klozapin, ilk defa 1972 yılında kullanılmaya başlanmasına rağmen birkaç yıl içinde 50 kadar hastanın agranülositoza bağlı enfeksiyonlardan ölmesi ile bir çok ülkede piyasadan çekilmiştir. 1990 yılında Amerikan ilaç ve gıda yönetimi (FDA) klozapinin diğer antipsikotikler ile tedaviye cevap vermeyen veya EPS ve tardif diskinezi gibi yan etkileri tolere edemeyen hastalarda kullanılmasına izin vermiştir.

Klozapin, 8-kloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin yapısındadır (Baldessarini ve Frankenburg 1991). Ağızdan alındıktan yaklaşık 2 saat sonra plazma tepe konsantrasyonu elde edilir ve yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir (10-16 saat arasında). Günlük iki doz alımı ile plazma kararlılığına bir hafta içinde ulaşır (Shen 1999). Yüksek oranda plazma proteinine bağlandığı için diğer proteine bağlanan ilaçlar ile beraber alındığında plazmadaki serbest klozapin miktarı artarak yan etkilerin daha şiddetli görülmesine sebep olabilir (Shen 1999). Emildikten sonra karaciğerde yoğun olarak metabolize edilir ve kana ancak %27-47'si geçebilir. Sitokrom P 450 1A2'yi inhibe eden fluvok-

samin gibi antidepresanlar plazma seviyesini arttırmaktadırlar (Kaplan ve Sadock 1998). Fluoksetin ise genellikle yüksek dozlarda klozapin plazma seviyesini arttırmakla beraber sitokrom P 450 2D6'yi inhibe eden diğer ilaçlar (paroksetin, risperidon) ile beraber kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir. Valproik asit ile beraber kullanımı sırasında ise klozapin kan seviyesini hem valproik asitin sitokrom P 450 2D6'yı inhibe etmesi hem de plazma proteinlerine yoğun bir şekilde bağlanmasına bağlı olarak artmaktadır.

Klozapin klinik olarak etkili dozlarda kullanıldığında D₂ reseptörlerini %40-50 oranında bloke ederken, haloperidol 10 mg alındığında %80 oranında bloke etmektedir. Klozapinin bloke ettiği diğer reseptörler 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, M₁₋₄, H₁, α₁, α₂, D₁, D₃, D₄'dür. Meltzer (1994), klozapinin etkinliğini düşük oranlarda D₂/5-HT₂ reseptörlerini bloke etmesine bağlamıştır. Klozapinin sadece kortekste bulunan D₄ reseptörlerini diğer antipsikotiklere göre 10 kat daha fazla bloke ediyor olması da atipik etkisi için sebep gösterilmektedir. Günlük kullanım dozlarında (300-400 mg/gün) klozapin plazma seviyesi 200-400 ng/ml olarak bulunmuştur. Altı haftalık kullanım sonunda plazma seviyesi 250 ng/ml'yi geçmemekte ise alınan dozun artırılması önerilmektedir. Dirençli vakalarda plazma seviyesinin 350 ng/ml üstüne çıkılması ile cevap alındığı bildirilmektedir (Spina 2000).

Bir çok açık ve randomize paralel kontrollü çalışma (Kane ve ark. 1988, Pickar ve ark. 1992) klozapinin dirençli vakalarda diğer D₂ blokajı yapan antipsikotiklere (klorpromazin ve flufenazin) göre hem pozitif hem de negatif belirtileri iyileştirmede daha üstün olduğunu göstermiştir. Bu 6 haftalık çalışmalarda tedaviye cevap vermeyen %15-30 hasta 6 ay ile 2 yıl süreli ilaç kullanımını sonunda tedaviye cevap vermektedir (Meltzer ve ark. 1992). Klozapin, şizofrenik hastalarda hayat boyu %9-13 olan intihar riskini düşürmektedir (Meltzer 1998).

Klozapinin tardif diskineziye yol açtığını bildiren vaka raporları olmasına rağmen klinik çalışmalarda tardif diskinezili hastaların belirtilerini düzelttiği bilinmekte ve bir çok klinisyen tarafından bu endikasyonla kullanılmaktadır. Son dönemlerde şizoaffektif bozuklukta, kronik ve tedaviye

dirençli manide, psikotik depresyonda başarı ile kullanılmaya başlanmıştır. Depresyon tedavisindeki etkinliğinin 5-HT₂ ve 5-HT_{1A} reseptörleri üzerindeki etkisi ile olduğu düşünülmektedir.

Klozapin, Parkinson hastalığında levodopanin yol açtığı psikoza, parkinson belirtilerini arttırmadan düzeltmektedir. Esansiyel tremor ve Huntington hastalığında da başarıyla kullanılmaktadır (Factor ve Friedman 1997).

En önemli yan etkisi agranülositozdur. Klozapin kullanan hastaların %1-2'sinde görülür. İlk 3 ay riskin en yüksek olduğu dönemdir ve birinci seneden sonra bu risk azalır. Bu nedenle özellikle ilk 18 haftada, haftalık beyaz küre sayımları şarttır. Beyaz kürenin 2000'in veya granülosit sayısının 1000'in altına düşmesi halinde klozapin kesilmelidir. Karbamazepin gibi hematolojik yan etkileri olan diğer ilaçlar ile beraber kullanılmamalıdır. Klozapinin karbamazepinden farklı olarak otoimmün bir mekanizma ile agranülositoz yaptığı düşünülmektedir. Bu konuda diğer bir teori ise klozapinin kök hücreleri tarafından sitotoksik serbest radikallere dönüştürüldüğüdür. Bu nedenle klozapinle beraber vitamin E ve vitamin C gibi antioksidan etkileri bilinen vitaminler kullanılabilir.

Sialorrhea sık görülen bir yan etkidir ve özellikle gece olur. Klonidin veya yatmadan önce amitriptilin (10-25 mg) kullanılması bu yan etki için yeterli olmaktadır. Bir kısım hastada ilk ay içinde "benign yüksek ateş" görülebilir. Diğer etiyolojik etkenlerin (nöroleptik malign sendrom, sepsis, antikolinergik sendrom, dehidrasyon) dışlanması durumunda hastanın yakın takibi yeterlidir. Birkaç gün içinde düşmeyen ateş için benzodiazepinler veya 500 mg tirotropin serbestleştirici hormon kullanılabilir. Klozapin kullanan hastalarda doza bağımlı olarak nöbet eşiği düşmektedir. Nöbet görülme sıklığı 300 mg/gün kullanırken %1-2 oranında iken, 600-900 mg/gün kullanımı sırasında %5-6'ya çıkmaktadır. Karbamazepin dışındaki antikonvülzanlar kullanılabilir. Diğer yan etkileri ise sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, kilo alımı, gündüz ve gece işemesidir. Taşikardi için agranülositoz riskini arttırmamasından dolayı propnolol değil atenolol kullanılmalıdır.

Klozapin 12.5-25 mg/gün başlanmalı ve her 2-3 günde bir 25 mg/gün arttırılmalıdır. Doz arttırımı sırasında hastanın ilacı tolere etmesi dikkate alın-

malı, aşırı sedasyon veya hipotansiyon durumunda doz arttırımı yavaşlatılmalıdır. Günlük kullanım dozları genellikle 250-450 mg/gün arasında olup nadiren 600 mg/gün üzerinde kullanılmaktadır. Diğer antipsikotiklerden klozapine geçiş sırasında, tipik antipsikotiklerin dozu tedricen azaltılırken, klozapin dozu arttırılmalıdır. Klozapinden özellikle risperidon gibi bir atipik nöroleptiğe geçiş sırasında psikotik alevlenmeyi ve kolinerjik "rebound"u önlemek amacı ile tedaviye bir miktar antikolinerjik (biperiden) ilaç eklenmelidir.

Ülkemizde klozapin 25 ve 100 mg tabletler halinde bulunmaktadır.

RİSPERİDON

Risperidon benzisoxazol'dür ve selektif bir antagonist olan ve 5-HT₂ ve 5-HT_{1c} reseptörleriyle benzer yapıdaki ritanserinin haloperidol ile kombine edilmesiyle şizofrenin negatif semptomlarının ve EPS'nin düzelmesini izleyen çalışmaları takiben geliştirilmiştir (King 1998). Risperidon Amerikan İlaç ve Gıda Yönetimi'nden (FDA) onaylıdır. Serotonin (5-HT₂), dopamin (D₂), α_1 ve α_2 adrenerjik ve H₁ reseptörlerine güçlü bir afinitesi vardır. Risperidonun %70 ile 85'lik bir kısmı gastrointestinal yoldan emilir ve karaciğerde sitokrom P450 (CYP) izoenzim CYP 2D6 tarafından metabolitlerine ayrılır. Risperidon ve aktif metabolitlerinin ömrü 20-24 saat arasında değiştiğinden günde tek doz ya da iki kez olarak alınabilir (Kaplan ve Sadock 1998). Hidroksilasyon ve dealkilasyon yoluyla elimine edilir (Sunar ve Turgay 1994).

Risperidon şizofrenik ve şizoaffektif psikozların hem ilk, hem de sonraki epizodlarında etkilidir: kontrollü olmayan çalışmalar düşük dozlarında bile relapsları önlediğini telkin etmektedir. Risperidon 12 mg/gün ve haloperidol 10 mg/gün olarak karşılaştırılmalarında her iki ilacın da pozitif ve negatif belirtiler üzerinde eşit etkili oldukları ama risperidonun daha az EPS'ye neden olduğu bulunmuştur. Risperidonun değişik dozlarının 10 mg/gün haloperidol ile kıyaslanmasında 1 mg risperidonun subterapötik, 4 ve 8 mg'nın daha etkili ve 16 mg altındaki dozlarının da daha az EPS'ye neden olduğu bulunmuştur. Risperidonun EPS'ye yol açan etkileri 6 mg/gün üstündeki dozlarda görülmüştür. Tedaviye dirençli

olgularda 4-8 mg/gün risperidon 300-400 mg/gün klozapine eşit etkili olduğu bulunmuştur ancak somnolans gibi yan etkiler hem akut, hem de refrakter olgularda, risperidon alanlarda daha az görülmüştür. En sık rastlanan yan etkiler insomni, sedasyon ve ajitasyon, anksiyete, postüral baş dönmesi ve rinitistir.

Çoğu klinisyen risperidonu ciddi şekilde hasta olanlarda, tardif diskinezi olanlarda ya da standart antipsikotiklerin EPS yan etkilerine duyarlı olanlarda kullanmaktadır. Risperidon tedavisi diğer antipsikotiklerin yaptığı gibi tardif diskinezideki anormal hareketleri baskılar ama diğerlerinin aksine bu hareketleri kötüleştirmezler. Bununla birlikte risperidonun birkaç olguda tardif diskineziye neden olduğu bildirilmiştir (Kaplan ve Sadock 1998).

Santral sinir sistemi depresanları, alkol veya tirisiklik antidepresiflerin risperidon ile birlikte verilmeleri epileptik nöbet, sedasyon ve kardiyak yan etki riskini arttırabilir. Antihipertansif ilaçlar risperidonun neden olduğu ortostatik hipotansiyonu arttırabilirler. Benzodiazepinlerle birlikte verilmesi artmış ortostatik hipotansiyona ve senkopa neden olabilir. Karbamezapinin risperidon ile birlikte uzun süreli kullanımı risperidon klerensini arttırabilir.

Ülkemizde Risperdal 1, 2, 3 ve 4 mg tabletler halinde bulunmaktadır.

OLANZAPİN

Olanzapin tiyenobenzodiazepin derivesidir ve moleküler yapısı klozapine benzerdir. Psikozların tedavisinde FDA onayı almış bir ilaçtır. Ortalama olarak %85'i gastrointestinal yoldan emilir ve %40'ı karaciğerde metabolize edilerek inaktive edilir. Kanda en yüksek konsantrasyonuna 6 saate erişir ve yarılanma ömrü 31 saattir bu nedenle günde tek doz olarak verilebilir. Olanzapinin 5-HT₁ ve dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, α_1 adrenerjik muskarinik tip 1'den 5'e (M₂-M₅) ve H₁ reseptörlerine güçlü bir afinitesi vardır α_2 veya β adrenerjik reseptörlerle az bir antagonizmi vardır. Antipsikotik etkisinin serotonin ve dopamin reseptörlerinin antagonizmi vasıtasıyla olduğu düşünülmektedir.

Olanzapinin ilk 10 ve 20 mg/günlük dozları ile haloperidolün aynı orandaki günlük dozları

karşılaştırıldığında etkinliklerinin pozitif semptomlar için aynı ama negatif semptomlarda olan zapağın üstün olduğu görülmüştür. Tedaviye dirençli vakalar için olanzapin kullanımı hakkında kontrollü çalışmalar yoktur. Göreli olarak EPS yan etkilerinin az oluşu, olanzapinin de klozapin ve risperidon gibi, tardif diskinezi semptomları ortaya çıkarmaya başlayan hastalarda uygun bir ilaç olacağını düşündürmektedir. Ön bilgiler olanzapinin şizofreni tanısı almış hastalarda antidepresan etkisinin olduğunu telkin etmektedir (Kaplan ve Sadock 1998). İlaç etkileşimleri risperidonunkilerle aynıdır. Simetidin ile birlikte kullanımı olanzapin konsantrasyonunu arttırmaktadır.

Ülkemizde Zyprexa 5 ve 10 mg tabletler halinde bulunmaktadır.

KETİAPİN

Ketiapin, 2000 yılı içinde Türkiye'de piyasaya verilen atipik özellikler gösteren diğer bir antipsikotiktir. Dibenzodiazepin türevidir ve yapı olarak klozapin ve olanzapine benzemektedir. Diğer atipik antipsikotiklerde olduğu gibi serotonin/dopamin reseptör bağlanma oranı yüksektir. Ketiapin için bu oran 2 iken klozapin için 12'dir (Richelson ve ark. 1997). Klozapin gibi α adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere yüksek oranda bağlanmaktadır. Muskarinik reseptörlere bağlanma oranı ise inkar edilebilir düzeydedir.

Emilimi yemeklerden etkilenmez. Emildikten yaklaşık 2 saat sonra plazma tepe noktasına ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir (4-12 saat arasında). Plazmadaki kararlı düzeyine 48 saatte ulaşır. Plazma seviyesi, alınan doz ilişkisi lineer farmakokinetik özellikler gösterir (Gunasekara ve Spencer 1998). Ketiapinin günde 2 defa alınması ile 3 defa alınması arasında antipsikotik etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (King ve ark. 1998).

Ketiapin, karaciğerde sitokrom P450 3A4 sistemi ile metabolize olur. Bu enzim sistemini inhibe eden eritromisin, ketakenozol, fluvoksamin, buspiron, nefazodon gibi ilaçlar ketiapin plazma seviyesini arttırırken karbamazepin ve fenitoin azaltmaktadır. Birçok metaboliti olmasına rağmen, antipsikotik etki ketiapinin kendisinden kaynaklanmaktadır. Haloperidol ve risperidon, ketiapin plazma seviyesini etkilemez iken tiyoridazin

düşürmektedir (Wong ve ark. 1997a). Karaciğer hastalıklarında doz oranını %25-50 arasında düşürmek gerekirken böbrek hastaları için doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır (Wong ve ark. 1997b). Yaşlı hastalarda dozun %50 oranında azaltılması önerilmektedir.

Şizofreni tanısı almış hastalarda yapılmış olan çalışmalar umut vericidir. Etkin doz aralığını araştırmak amacı ile yapılan ve esnek doz kullanılabilen çift-kör plasebo kontrollü bir faz II çalışmasında 407 mg/gün ketiapinin klinik etkinliği 384 mg/gün klorpromazine eş bulunmuştur (Peuskens ve Link 1997). Small ve arkadaşları (1997), 250 mg/gün ve daha altında ketiapin kullanımında elde edilen etkinliğin plasebodan farklı olmadığını göstermişlerdir. Çoklu doz (75, 150, 300, 600, 750 mg/gün) çalışmasında ise (Arvanitis ve Miller 1997) 300 mg/gün ketiapinin pozitif ve negatif semptomlar için en uygun doz olduğu tespit edilmiştir. Doz arttırımı ile EPS görülme oranı artmamaktadır. Bir yıllık kullanım sonunda da elde edilen klinik etkinlik olanzapine (%33 ve %35) eş değerdir (Arvanitis ve Miller 1997). Literatürde ketiapinin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında diğer tipik nöroleptiklere göre daha etkin olduğunu gösteren kontrollü çalışma mevcut değildir. Bu nedenle özellikle klozapin alan ve yan etkilerinden dolayı ketiapine geçiş düşünülen hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bununla beraber şizoaffektif ve bipolar hastalarda olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (Sajatovic ve ark. 1999, Ghaemi ve Katzow 1999).

En sık karşılaşılan yan etkileri; başağrısı, postural hipotansiyon, taşikardi, kabızlık, sedasyon, başta hafiflik hissi, kilo alımı ve geçici ALT yüksekliğidir (Gunasekara ve Spencer 1998). Yaşlı hastalarda sabahları olabilecek postural hipotansiyona karşı hasta ve yakınları uyarılmalıdır. Plasebo kontrollü çalışmalarda ketiapin kullanan hastalarda akut EPS görülme oranı, plasebo kullanan hastalardan farklı bulunmamıştır (Meats 1997).

Üretici Zeneca firması tarafından ketiapin kullanımına 50 mg/gün ile başlanması ve istenen doza günlük 50-100 mg arttırılarak ulaşılması tavsiye edilmektedir. İlacın yarı ömrü nedeniyle toplam doz gün içinde 2 defada 12 saat ara ile verilmelidir. Ülkemizde piyasada Seroquel başlangıç paketi, 25, 100 ve 200 mg tabletler halinde bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ananth J, Djenderjian A, Shamasunder P ve ark. (1991) Negative symptoms: psychopathological models. *J Psychiatry Neurosci*, 16:12-18.
- Arvanitis LA, Miller BG (1997) Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*, 42:233-246.
- Breier A, Buchanan RW (1998) Klozapin: Güncel Durumu ve Klinik Kullanımı. *Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri*. Dr. A Breier (Ed), Çev. Dr. Ömer Aydemir, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1-12.
- Carpenter WT, Heinrich DW, Wagman AMI (1988) Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, 145:578-583.
- Christopher ST, Lewis S (1998) Which atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry*, 172:106-109.
- Factor SA, Friedman JH (1997) The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord*, 12:483-496.
- Ghaemi SN, Katzow JJ (1999) The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry*, 11:137-140.
- Gunasekara NS, Spencer CM (1998) Quetiapine: A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs*, 9:325-340.
- Gülseren L (1996) Atipik antipsikotik ilaçlar. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, s.607-629.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789-796.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Serotonin-Dopamine Antagonists. *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Baltimore, Waverly International, s.1069-1081.
- King DJ (1998) Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 8:33-42.
- King DJ, Link CG, Kowalczyk B (1998) A comparison of bid and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 137:139-146.
- Lieberman JA (1993) Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotics drugs. *Br J Psychiatry*, 163 (Suppl 22):7-18.
- Meats P (1997) "Seroquel" (quetiapine fumarate): an effective and well tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiatry Clin Prac*, 1:231-239.
- Meltzer HY (1994) An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl B):47-52.
- Meltzer HY (1998) Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 3):15-20.
- Möller HJ (1995) The negative component in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 91(Suppl 1388):11-14.
- Peuskens J, Link CG (1997) A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 96(4):265-273.
- Pickar D, Owen RR, Litman RE ve ark. (1992) Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry*, 49:345-353.
- Reynolds GP (1998) Receptor mechanisms of antipsychotics drug atypicality. *Eur Psychiatry*, 13 (Suppl 1):5-8.
- Richelson E, Souder T, Acuna J ve ark. (1997) Binding studies with some new neuroleptics at human brain receptors. *Biol Psychiatry*, 41(Suppl):67-68.
- Sajatovic M, Breascan D, Perez D ve ark. (1999) "Seroquel" (quetiapine fumarate) in the treatment of neuroleptic dependent serious mood disorder. *American Psychiatric Association Annual Meeting in Washington, DC, May, 16-20*.
- Shen WW (1999) The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Ann Clin Psychiatry*, 11:145-158.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA ve ark. (1997) Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 54:549-557.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G ve ark. (2000) Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology*, 148:83-89.
- Sunar B, Turgay A (1994) Atipik Antipsikotik İlaçlar. *Psikiyatride İlaç Tedavisi*, Ankara, Medikomat, s.195-198.
- Tuşlular I (1985) Klinik Uygulamalı Farmakoloji. 1. *Psikofarmakoloji*, İzmir, Mas Ambalaj Sanayii A.Ş.
- Wong YWJ, Ewing BJ, Thyrum ve ark. (1997a) Effects of haloperidol, risperidone and thiridazine on the pharmacokinetics of quetiapine. *Psychopharmacol Bull*, 33:605.
- Wong YWJ, Ewing BJ, Thyrum ve ark. (1997b) Pharmacokinetics of "Seroquel" quetiapine in hepatic and renal insufficiency. *Schizophr Res*, 24:200.
- Yüksel N (1998) Atipik antipsikotikler. *Psikofarmakoloji*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, s.316.