

# ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

Dr. Nihat ALPAY\*, Dr. M. Emin CEYLAN\*\*

**ÖZET:** Şizofrenik bozuklukların semptomatik tedavisinde antipsikotiklerin yeri tartışılmazdır. Çok fazla sayıda bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda adı geçen ilaçların placeboya karşı önemli bir üstünlükleri bulunduğu, şizofreninin en önemli belirtilerinden hallüsinasyonlara ve diğer belirtilere belirli bir etkiye bulunduğu bilinmektedir. Özellikle Amerika'da yapılmış çalışmalarda klorpromazinin (66 çalışmada), trifluoperazinin (18 çalışmada), flufenazinin (15 çalışmada), trifluopromazinin (10 çalışmada), haloperidolün (9 çalışmada) ve tiyoridazinin (7 çalışmada) placeboya daha üstün olduğu kanıtlanmıştır. Anahtar sözcükler: Nöroleptikler, klorpromazin, haloperidol, tiyoridazin.

**SUMMARY:** No one would seriously doubt the effectiveness of neuroleptics in the symptomatic treatment of schizophrenic disturbances. A tranquilizing emotion-subduing, anti-hallucinatory effect is unmistakable an impressive number of comparative studies between neuroleptics and placebo should be enough to convince even the most dyed-in-the wool sceptic of the effectiveness of these medicalments: Chlorpromazine (66 studies), trifluoperazine (18 studies), fluphenazine (15 studies), trifluopromazine (10 studies), haloperidol (9 studies) and thioridazine (7 studies) were found to be more effective than placebo in 82-100% of all comparative studies carried out in the USA.

**Key words:** Neuroleptics, chlorpromazine, haloperidol, thioridazine.

## GİRİŞ

Tipta en çok kullanılan ilaçlardır. Bunlar esas olarak ciddi psikiyatrik hastalıkları olan (şizofreni ve mani) hastalarda kullanılmakta ise de antiemetik, antihistaminik ve analjeziklerin etkisinin potansiyalize etmek için de kullanılır. Tipta ataraktik, nöroleptik, majör trunkilizan gibi adlarla anılan bu ilaçlar günümüzde etkilerine uygun olarak antipsikotik adı altında konuşulmaktadır.

## TARİHÇESİ

Rezerpine Reauwolfia serpentina bitkisinin aktif bir komponentidir. Hindistan'daki pratisyen hekimler tarafından uzun yıllar sedatif olarak kullanılmıştır. Rezerpinin psikiyatriye girişi 1950 yılında olmuştur. Klorpromazinin bulunuşu bir tesadüf sonucu olmuş, antihistaminik olarak araştırılan klorpromazin hastaları sedasyona soktuğu ve sedasyondan kolayca uyarıldığı görülmüştür. Fransız anesteziyolog Laberit cerrahi strese karşı otonom sinir sistemini baskı altında tutmak için "Lytic" adını verdiği bir kokteyl hazırlamış ve bu kokteyde klorpromazini de kullanmıştır. Klorpromazinin davranış gevşekliği yaptığı ve sedatif etkisini görünce Delay ve Deniker (1952) deneysel olarak psikotiklerde kullanmışlardır.

Klorpromazinden daha iyi bir ilaç araştırılırken İsveçli klinisyen Kuun imipramini bulmuş, bunu şizofreni üzerine etkili olduğunu göstermiştir. İlk bulunan MAOI iproniaziddir. İproniazid Tbc'lu hastalarda kullanılmış, bu ilacın moral yükseltici ve öfori yapıcı etkisi dikkati çekmiştir. Seller iproniazidin MAO'ı inhibe ettiğini gösterdi. Croner 1956, Klein Ve-leoner 1957'de iproniazidi depresyonda kullanmışlardır.

Cade, hastanede yatan manik hastaların idrarında anormal maddeler buldu, bu anormal maddeleri domuzlara verdiği domuzların garip davranış içine girdiğini gözledi. Bu domuzlara lityum urat verdiğinde domuzların sakinleştiğini gördü. İlk kez 1949'da lityum insanda denendi. Maniklerde sedatif etkisi görüldü.

Kleon, klinik deneylerinde klorpromazin, imipramin ve

plaseboyu hastalar üzerinde denedi. Epizodik panik atakların trisiklik ilaçlarla tedavi edildiğini gördü. İngiliz psikiyatrist Sergent bazı histeriye sekonder depresyonlarda MAOI ile iyi cevap alındığını gösterdi. Bu klinik çalışmalardan sonra psikiyatriye panik atak sendromu girdi. Nörolojik bilimlerdeki gibi transmitterlerin varlığını bu ilaçlarla aynı dönemde bulmuşlardır.

## ÖZELLİKLERİ

Günümüzde yaygın olarak kullanılan antipsikotik ilaçların:

- Antidopaminerjik,
- Antinoradrenerjik,
- Antikolinerjik,
- Antihistaminik,

- Antiserotoninerjik olarak nitelendirilen "farmakolojik eylemleri" tesbit edilmiştir. Bu gruptaki ilaçlar beyindeki striatal dopaminerjik sistemi etkileyerek EPS'ları, mezolimbik dopaminerjik sistemleri etkileyerek antipsikotik, tuberofundibuler dopaminerjik sistemi etkileyerek nörohormonal etkilerini göstermektedirler.

Antipsikotik ilaçlar bu etkilerini presinaptik mahalde D-2 D-4 tipi reseptörler aracılığı ile iletmetedirler. Dopamin reseptörleri, ATP'ı siklik AMP'ye çeviren adenil siklaz enzimine bağımlı olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki büyük gruba ayrılırlar. D-1 tipi reseptörler adenil siklaz enzimine bağımlıdır. Bu enzime bağımlı olmayan reseptörlerde D-2, D-3, D-4 olmak üzere ayrılmışlardır.

## A) FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Bunların prototipi olarak klorpromazin alınmaktadır. Birçok antipsikotik ilacın özelliği, düşük potanslı olanlarının sedatif etkisidir. Bu tedavinin ilk safhasında ortaya çıkar, bazı hastalar buna tolerans gösterebilir. Antipsikotiklerin antianksiyete etkisi de vardır. Fakat bu amaçla kullanılmazlar.

İnsanda nöroleptik ilaçlar insiyatifi ve çevreye ilgi azaltır.

\*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Şef Muavini

\*\*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başasistanı

Duygulanım belirtilerini azaltır. Başlangıçta dış uyarılara cevapta yavaşlık ve hastada bir uyusukluk olabilir. Ama ilaç alan kişiler kolaylıkla uyarılabilir ve sorulara uygun yanıtlar verme yeteneklerini kaybetmezler. Entellektüel fonksiyonları yerindedir.

Ataksi, enkoordinasyon ve dizatri normal dozlarda olmaz. Psikotik hastalarda ajitasyon ve huzursuzluğu azaltırlar. İçe kapanmış ve otistik hastaların iletişime daha kolay girdikleri görülür. Agressif ve impulsif davranışlar kaybolur. Giderik psikotik semptomlar kaybolmaya yüz tutar. İlaveten parkinsonizme benzer semptomlar ortaya çıkar. Son zamanlarda klozapin gibi çok az ekstrapiramidal etkileri olan ilaçlarda bulunduğundan antipsikotik terimi nöroleptik terimine tercih edilmeye başlanmıştır. Çok yüksek dozlarda bile koma yaratmaz, letal dozu son derece yüksektir.

## B) MOTOR AKTİVİTE ETKİLERİ

Akatizi, rijidite, bradikinezi belirtileridir. Daha çok potens nöroleptiklerle ortaya çıkar. Antiparkinson ilaçlarla geçer. Bazı spastik durumlarda klorpromazinin çizgili adele üzerine gevşetici etkisi vardır. Muhtemelen bazal ganglion düzeyinde etkileri vardır.

## C) UYKU ÜZERİNE ETKİSİ

Antipsikotiklerin uyku paterni üzerine etkisi tam bilinmemekle birlikte pek çok psikozda görülen uyku bozukluğunu normale getirme eğilimleri vardır.

## D) KOMPLEKS DAVRANIŞLARA ETKİLERİ

Antipsikotik ilaçlar, insanda uyanıklık ve dikkati azaltırlar. Örneğin kompleks bir davranış olan hikaye yazma gibi durumları engeller. Bu tür eylemleri oluşturduğu gözlenmiş ise de deneysel olarak ispat edilememiştir.

## E) KORTEKSE ETKİLERİ

Antipsikotikler sinir sisteminin her düzeyine etkilidir. EEG'yi yavaşlatır. Senkronizasyon ve uyanıklıkla ortaya çıkar değişikliklerde azalma görülür. Pek çok nöroleptik epilepsi eşliğini düşürür, özellikle düşük potanslı olanlar. Bunlardan da tioksantenler (taraktan, navan) dikkatli kullanılmalıdır.

## F) BAZAL GANGLİONLARA ETKİLERİ

Parkinsonizm ortaya çıkarır.

## G) LİMBİK SİSTEME ETKİLERİ

Bazal ganglionlara etkileri ile birlikte incelenirler. Çünkü mezansefalik projeksiyonlar limbik sisteme gittiğinden mezolimbik ve mezokortikal sistemleri etkilediği ve psikozları tedavi edici özelliği buradan geldiği ileri sürülür.

## H) HİPOTALAMUSA ETKİLERİ

Hipotalamusa etkilerinden dolayı endokrin sistemi etkiler. En belirgin etkisi de prolaktin salgısındaki artmadır.

## J) KEMORESEPTÖR TRİGER ZONA ETKİLERİ

Çoğu nöroleptiğin bulantı ve kusmaya etkisi vardır. Bunun tek istinası tiyoridazindir.

## K) OMİRİLİĞE ETKİLERİ

Çok azdır, belki de yoktur.

## L) PERİFENİK SİNİR SİSTEMİNE ETKİLERİ

Klorpromazin etkilidir. Bir lokal analjeziktir. Bu amaçla pek kullanılmaz.

## M) OTONOM SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Çoğu antipsikotığın antikolinergik ve antialfa-adrenerjik, adrenerjik etkileri vardır. Adrenerjik etkisi: Aminlerin reuptake'ini bloke etmesinden dolayıdır. Bu karmaşık etkileri nedeni ile otonom etkileri önceden kolaylıkla belirlenemez. Bu etkilere bağlı olarak görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, barsak peristaltizminde azalma, idrar retansiyonu, ejekülasyonda retardasyon olur.

## M) ENDOKRİN SİSTEME ETKİLERİ

Prolaktin'den başka ayrıca idrarda gonadotropin konsantrasyonlarını düşürür. Bunlar sekonder olarak galaktore, jinekoma, amenore gibi durumlar oluşturur. Prolaktini stimüle ederek meme kanserlerinde kullanılmamalıdır. ACTH salgısını azaltır. Growth hormonun salgısını düşürür. Ama çocuklarda büyümeye etkilediği tam olarak gösterilememiştir. Haloperidol dışında bütün fenotiazinler kilo alımı, iştah artırımına yol açarlar. Glikoz toleransını bozarlar. Bu sadece klorpromazini gösterilmiştir.

## O) BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Çok az diüretik etkileri vardır.

## Ö) KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

Ortostatik hipotansiyon ve taşikardi en belirgin etkileridir. Klorpromazin kalbe direkt depresan etki yapar. Ayrıca vazodilatör ve antiaritmik etkisi vardır. Tiyoridazinler sıklıkla T dalga değişikliği yapar.

## P) KARACİĞERE ETKİLERİ

Obstrüktif sarılık dışında pek etkisi yoktur.

## ETKİNLİKLERİ

Klorpromazin ve diğer antipsikotik ilaçlarla yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin akut ve kronik şizofrenik hastalarda plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır. Dozaj düşük olduğunda plaseboya üstünlüğü azdır, uygun doz verilince hastaların %70'inde düzelmeye olduğu, %20'sinde kısmi düzelmeye olduğu, %10'unda ise hiçbir değişiklik olmadığı, fakat durumlarının kötüye gitmediği tesbit edilmiştir. Plaseboya ise 1/4 kısmi iyileşme, diğer gruplarda iyileşme yok ve daha kötüye gitme bulunmuştur. Plaseboya tedavi edilen psikotik hastalarda psikotik hastalarda psikotik semptomlar alevlenmiş ve yeni semptomlar ortaya çıkmıştır. Nöroleptikle tedavi altındaki-lerde ise semptomlar çıkmamıştır.

## SÜRE

Nöroleptiklerle iyileşme süresi ortalama altı haftadır. Bu oniki ile onsekiz haftaya kadar çıkabildiği gibi daha uzun daha kısa sürelerle de tedavi edilen hastalar vardır.

## ETKİ MEKANİZMASI

Antipsikotikler psikotik düşünce, projeksiyon, referans fikirleri, halüsinasyonlar, paranoid fikirler, olumsuz duygular, kooperasyon azlığı ve psikomotor aktivite üzerine etkileri

vardır. Hem retardasyon hem de hiperaktivite üzerine etkileri gösterilmiştir. Antipsikotik etki antidopaminerjik etki bağlıdır. Bu ilaçların biyolojisi tam bilinmemektedir. Biyolojik etki bilinse idi şizofreninin biyolojisi de çözülebilirdi.

Geniş bir ilaç grubu şizofrenide yararlıdır. Bunlar fenotiazinler, tiyoksanten deriveleri, butirofenonlar, indoller, dibenzoxazeninler, rezepin ve çeşitli eksperimental antipsikotik ajanlar.

Antipsikotik ilaçların parkinson yapıcı özellikleri vardır. (Parkinson hastalarında dopamin defisitleri vardır (Antipsikotikler santral (DA) reseptörlerini de bloke ederler. Horn ve Syndr (1971)'de X-ray Crystallografik Data ile klorpromazinin molekül yapısının DA'e benzediğini göstermiştir. Bu yapıdaki değişiklik klorpromazinin antipsikotik etkisini azaltır veya antipsikotik etkisini kaybettirir. Clozapin önemli bir ilaçtır. Antipsikotik aktivitesi vardır. Bunun da (DA) reseptörleri bloke ederek, bazı mezolimbik dopaminerjik sistemleri etkilemesiyle gerçekleştirir.

Striatal sistemde etkisiz olduğundan ekstrapiramidal yan etki oluşturmaz.

(DA) sentezini bloke eden alfa metil tirozin ile antipsikotik ajanın dozu şizofin ile antipsikotik ajanın dozu şizofrenide azaltılabilmektedir. Antipsikotik ilaçlar şizofrenide katekolamin reseptörlerini ilaçlar şizofrenide katekolamin reseptörlerini bloke eder veya katekolamin depolanmasını önler. (Rezerpinin bir çok biyolojik aminlerin (5-HT, NA ve DA) depolanmasına karşıtı) bilinmektedir. Bu da vezikülleri meşgul etmesi ile olmaktadır. Bir kısım ajanlarla reseptör düzeyinde DA'nın beyinde azaltılması ile antipsikotiklerin etkisi güçlendirilir.

### APOMORFİN

Presinaptik reseptörleri uyararak DA sentezini azaltmakta ve antipsikotik aktiviteyi arttırmaktadır. Rezerpin ve tetra-benzazinin antipsikotik özelliği vardır. Fakat az etkili antipsikotiklerle daha az etkilidir.

Dopaminerjik aktivitenin azaltılması ile tedavi edilmiş şizofrenide artar bir dopaminerjik aktivitenin olduğunu düşündürmektedir. Örneğin amfetamin metilfenidat ve kokain DA salınımını sağlar ve DA'nın geri emilimini de bloke eder.

Amfetaminin paranoid şizofreni epizoduna benzer fenomenler oluştuğu normal deneklerde de bildirilmiştir. Tek doz bir amfetamin enjeksiyonundan sonra saatlerce paranoid psikoz görülebilir.

Ayrıca İ.V. 0.5 mg/kg. dozundaki metilfenidatla da psikoz görülmüştür.

Vücutta DA'e çevrilen DOPA psikoz yapabilir. Nörologlar bu ajanı dopaminerjik sistemi uyarıcı olarak kullanırlar.

Amantadin de ayrıca dopaminerjik bir ilaçtır. Paranoid psikoz ve diğer benzeri durumlar yaratabilir. DA'nın çeşitli mekanizmalarla güçlendirilmesi paranoya ve halüsinasyonların ortaya çıkmasına sebep olur.

### KLİNİK KULLANIM

Primer endikasyonları organik psikozlar, geç parafreni, psikotik depresyon, mani, şizofreni ve şizofreniform psikozlardır.

### TEDAVİYE BAŞLAMA

Bazı klinikler yüksek dozda başlamayı, bazı klinikler ise küçük dozda başlayıp arttırmayı tercih ederler. Hangisinin iyi olduğuna dair bir bilgi yoktur. İlk günlerde ilaç dozu 3-4'e bölünebilir. Giderek 2'ye daha sonra da 1'e düşebilir. Tek doz ilaç kullanımı gece dozu şeklindedir. Bunun nedeni ise sedasyonun uykuya denk gelmesi açısından iyidir.

İlk başlangıçta yüksek dozlar daha iyi olmakta, fakat distoni gibi yan etkiler gözlemlendiğinden düşürülmelidir. Hiçbir zaman yüksek dozdan düşük dozdan üstün olduğu söylenemez. Cevap vermeyen hastalarda bazen megadozlar denebilir. Bazı hastalarda megadoza yanıt alınmazken, küçük dozlarda yanıt alınması mümkündür.

### AKUT PSİKOZLARDA TEDAVİ

Akut psikozlarda yüksek doz ilaç başlanır. Hasta saldırgan veya ajite ise tedaviye İ.M. başlanır, çünkü İ.M. tedavi peroral tedaviden altmış dakika önce etki gösterir. İ.M. uygulamadan otuz dakika sonra kan düzeyi en yüksek düzeye ulaşır. Oral dozda ise altmış-doksan dakika sonra kan düzeyi en yüksek düzeye ulaşır. Peroral kullanımlarda %50 kayıp söz konusudur.

### PLAZMA SEVİYESİ

Plazma düzeyi doza bağlı değildir. Reseptör düzeyindeki ilacın miktarı önemlidir. Plazma düzeyi genellikle tedavi için bir kriter olarak kabul edilebilir.

### FARMAKOKİNETİĞİ VE METABOLİZMASI

Çok aydınlanmış bir konu değildir. Birkaç genelleme yapılabilir. Absorbsiyonları düzensizdir. Paranteral uygulama ile çok daha etkili olabilir. Bu ilaçlar yüksek derecede lipofiliktir. Membranlara ve proteinlere yüksek oranda bağlanırlar. Beyine, A.C. lere ve diğer organlara yüksek oranda bağlanır. Kan beyin bariyerini geçerek fetusu etkileyebilir. Dializle geri almak mümkün değildir. Yanı ömürleri 20-40 saattir. Bu doz 24 saat etkisini gösterir. Depo preparatlarının etkisi çok daha yavaş olmaktadır.

### METABOLİZMALARI

Karaciğerde glukuronik asitle konjuge olurlar. Çoğunlukla idrarda az miktarda safra ile atılırlar.

### TOLERANS VE FİZİK BAĞIMLILIĞI

Fizik bağımlılığı olabilir. Ama dozu artırma (Addiksiyon) potansiyeli yoktur. Ani kesilmelerinden sonra adalelerde rahatsızlık, uyuşma rapor edilmiştir.

### TOLERANS

Sedatif etkisine tolerans vardır. Ama antipsikotik etkisi tolerans yoktur.

### TOKSİK ETKİLERİ

Antipsikotiklerin yüksek bir terapötik indeksi vardır. Kullanım marjı geniştir. En düşüğü 20 kat ile tiyoridazin, 200 kat ile klorpromazin, 100 kat ile haloperidol biçimindedir. Yan etkileri çoğunlukla ilacın farmakolojik etkilerinin devamı biçimindedir. Terapötik dozda en önemli yan etkisi ortostatik hipotansiyon ve sentoptur.

### ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ

Antiasit olarak kullanılan alüminyum veya magnezyum hidroksit jeller ve benzeri antipsikotik ilaçları fiziksel olarak emerek başlangıç etkilerini azaltırlar. Antipsikotik ile antiasit

ilacın iki saat ara ile alınması böyle bir olumsuz etkileşimi önler.

Li, mide boşalmasını uzatarak largactilin plazma düzeyini düşürebilir.

Karaciğer ve bağırsak mikrozomal enzimlerini uyaran fenobarbital, nikotin gibi kimyasal maddeler largactil metabolizmasını da uyarabilir. Ve böylece largactil çabuk yıkılarak etkisi beklenenden az olabilir.

Sigara içenler detoksifikasyon yapan enzimleri uyarak largactilin etkisini azaltmakta ve largactil aldıklarında sigara içmeyenlere nisbetle daha az uyuklu, uyuşuk olmaktadır.

#### METABOLİZMA ENZİMLERİNİ BASTIRMA

Fenotiazinler, difenilhidantoin plazma düzeyini artırabilir. Largactil ve haldol, nortriptilin, imipraminin hidroksilas-

yonlarını bastırarak metabolizmalarını kısıtlar.

#### ADRENERJİK NÖRONLARLA ETKİLEŞME

Antihipertansif ilaç olan guanethidine, bethadine ve desbrisoquine presinaptik nöronların uyarılması ile serbest hale geçen noradrenalinini azaltarak kan basıncını düşürürler.

Antipsikotikler vücutta yapılan noradrenalinin tekrar nöron içine girmesine mani olarak kan basıncının yüksek kalmasına neden olurlar.

Metildopa, nöron pompası ile nöron içine girmediğinde nöroleptiklerce antihipertansif etkisi bastırılmaz.

#### DİĞER ETKİLEŞİMLER

Antipsikotik ve antiparkinson gibi iki antikolinerjik ilacın

Bazı Nöroleptik Dozları:

Nöroleptik	En düşük doz	En yüksek doz	Ortalama tedavi dozu	Ekstrapiramidal belirti yapan doz
Chlorpromazine (Largactil)	25	600	300	120
Acepromazine (Plegicil)	250	300	150	
Levomepromazine (Nozinan)	10	500	250	
Promazine (Sparine)	25	600	300	
Thioridazine (Melleril)	10	600	250	150
Mezoridazine (Ledanil)	25	400	150	
Trifluoperazine (Stelazine, Telazin)	3	50	15	3
Fluphenazine (Moditen, lyogen, Prolixine)	5	60	10	5
Thiopropazine (Majeptil)	3	60	10	3
Thiothixene (Navane)	5	60	15	5
Reserpine	3	15	5	
Haloperidol (Haldol)	3	60	8	5
Triperidol (Triperidol)	5	60	15	6
Pimozide (Orap)	1	30	3-4	2
Clozapine (Lenonex)	100	200	100	
Sulpiride (Dogmatil)	50	400	150	

beraberce verilmesinin yan etki ve komplikasyon olasılıklarını artıracaklarını ileri süren iddialar kanıtlanmış değildir.

Antikolinergik etkinin korkulacak gibi olduğu vakalarda antikolinergik olmayan bir antiparkinson ilaç olan amantadin verilebilir.

Largactilin kan şekerini arttırdığı söylenmekle beraber antidiabetik ilaçları etkilediği belirtilmiş değildir. Diabetli hastalar largactil ile tedavi edildiklerinde kan şekeri seviyesinde bir değişiklik olduğu tesbit edilmiş değildir. Largactil alan diabetik ve diabetik olmayan hastaların glikoz tolerans testlerinde bir değişiklik görülmemiştir.

## NÖROLEPTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

İki uçlu eksen biçiminde sınıflandırma:

Bu sınıflamada nöroleptikler soldan sağa doğru iki uç arasında bulunan bir eksen üzerinde sıralanmıştır.

Eksenin sol ucunda yatıştırıcı (sükunet verici, sedatif) etkisi çok olan nöroleptikler yer alır. Bu tip nöroleptiklerin nörovegetatif yan, ya da ikincil etkileri fazladır.

Eksenin sağ ucunda antipsikotik etkisi çok olan nöroleptikler bulunur. Bunlar nörolojik ekstrapiramidal tipte yan, ya da ikincil etkileri fazla gösterirler.

Nöroleptikler bu iki uç arasında başka bir deyişle sedatif etki ile antipsikotik etki arasında sıralanırlar. Bu ayrım, nöroleptik seçiminde ve onların klinik etkileri ile ikincil ya da yan etkilerinin bilinmesinde kolaylık sağlar. Lambert ve Revol'e göre soldan sağa iki uçlu eksen üzerinde yer alan nöroleptiklerin sıralanışı şöyledir:

- 1- Levomepromazine: Nozinan
- 2- Siyamemazine: Tercian
- 3- Periciazine: Neuleptil
- 4- Thioridazine: Melleril
- 5- Fluanison: Sedalan de
- 6- Clothiapine: Etumine
- 7- Pipamperone: Dipiperon
- 8- Triflupromazine: Psyguil
- 9- Chlorpromazine: Largactil
- 10- Chlorprothixene: Taractan
- 11- Oxafumazine: Oxafumine
- 12- Fluphenazine: Proliximine, Moditen
- 13- Perphenazine: Trilafon
- 14- Pypotiazine: Piportil
- 15- Haloperidol: Norodol, Haldol
- 16- Pimozide: Nörofen, Orap
- 17- Penfluridol: Semap
- 18- Prochlorperazin: Tementil
- 19- Trifluoperazin: Triperidol
- 20- Trifluoperazin: Stelazine, Telazin
- 21- Thioproperazin: Majeptil

Günümüzde antipsikotik ilaçların sınıflandırılması:

- 1- Fenotiazin türevleri:
  - a) Alifatik yan zincirler (largactil)
  - b) Piperidinli-alkil yan zincirli (Melleril)
  - c) Piperidinli-propil yan zincirli (Telazin)
- 2- Thioksanten türevleri (Taractan, navan)

3- Buterofenonlar (Haldol)

4- Difenibutilpiperidin türevleri (Orap)

5- Dibenzotiazegün türevleri (Clotiapin, Metiapin)

6- Dibenzodiazepin (Clozapin)

7- Benzamid türevleri (Sulpirid) olmak üzere başlıca yedi grupta toplanmaktadır. Kimyasal yapılarına göre böylece ayrılmış olan nöroleptiklerden 5, 6, 7.ci grupta bulunanlar memleketimizde bulunmamaktadır.

## KULLANILACAK NÖROLEPTİK İLACIN SEÇİMİ

Nöroleptiklerin klinik kullanımında en önemli sorun hastaya ve klinik belirtilere uygun ve en etkin ilacın seçimidir. Uygun olan nöroleptiğin seçiminden sonra kullanılacak doz ve süre sorununun saptanması gereklidir.

Gözönünde bulundurulacak esaslar:

Paranoid şizofrenikler, non-paranoidlere nazaran nöroleptiklerden daha fazla yararlanmaktadırlar Non-paranoid hastalarda bir butirofenon olan haloperidol fenotiazin türevlerine tercih edilmektedir. Fenotiazin türevleri arasında daha fazla sedatif özelliğe sahip, örneğin klorpromazin veya tiyoridazin ajite hastalar tercih edilmektedirler. Trifluoperazin ve perfenazin gibi daha az sedatif olanları yoksunluk belirtileri ve gecikme semptomları olan hastalar için daha etkilidir. Değişik antipsikotik drogların, hedef semptomlar üzerinde seçici etkilere sahip olduklarına dair kanı geçerli deneysel destek yoksundur. Her fenotiazin türevi droga karşı bireysel cevap farklılık göstermektedir. Fakat bu seçici farmakolojik etki-den çok, her drogun farklı farmakokinetik özelliğini yansıtabilir.

Genellikle kullanılacak antipsikotik drogun seçiminde her hasta için zararlı olabilecek yan etkilerden kaçınmaya özen gösterilir. Sedasyondan kaçınıyor ve hastada aritmi ve hipotansiyon gibi kardiovasküler komplikasyon riski var ise haloperidol seçilir. Ekstrapiramidal semptomların riski söz konusu ise (örneğin yaşlı veya nörolojik problemi olanlarda) tiyoridazin seçilecek drogdur. Kalp hastası olan hastalarda ve eja-külasyon problemleri olan hastalarda tiyoridazinden kaçınılmalıdır. Çocuklar genç erişkinler ekstrapiramidal yan etkiler geliştirebilirler, bu yüzden haloperidol ve piperazin fenotiazinlerden kaçınılmalıdır. Dozları iyi bir şekilde titre edildiği sürece klorpromazin, çocuk ve genç erişkin hastalar için en güvenli kullanımı olan drogdur.

## KAYNAKLAR

- 1- Arkonaç O: Psikiyatrik Bozuklukları ve Tedavileri, 1986.
- 2- Ackenheil M: Neuroleptica, Clinical Psychopharmacology, Eds. H. Hippus- G. Winokur, 1983.
- 3- Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, Theodore W. Rall, Ferid Murad. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1985.
- 4- Alfred I. Kaplan, M.D. Benjamin J. Sadock, M.D: Comprehensive Textbook of Psychiatry IV, 1985.
- 5- Köknel Özcan, Klinik Psikiyatrik, 1981.
- 6- Ludwig Arnold M: Antipsychotics and Mood Modifiers, Principles of Clinical Psychiatry 1986.
- 7- Mackay A.V.P.: Anti schizophrenic Drugs, Drugs in Psychiatric Practise, Peter J. Tyrer, 1982.
- 8- Kayaalp Oğuz: Tıbbi Farmakoloji Cilt: 2, 1982.