

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN**  
**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI**

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: [akarsu@medicine.ankara.edu.tr](mailto:akarsu@medicine.ankara.edu.tr)

**Genel açıklama:** Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13<sup>th</sup> edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerektiği yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

## **6. DERS: PSİKOSTİMÜLASYONUN BLOKAJI VE NÖROLEPTİK (ANTİPSİKOTİK) İLAÇLAR**

**Dersin amacı:** Şizofreni de dahil olmak üzere psikotik bozukluk olarak sınıflandırılan psikiyatrik hastalıkların giderilmesinde kullanılan ilaçları, psikostimülasyonu bloke eden ilaçlar bağlamında tanıtmak, bu grup bozuklukların etyopatogenezini açıklamak üzere öne sürülen farmakosentrik hipotezi açıklamak.

Ön hazırlık olarak öğrencilerin psikotik bozukluk, halüsinasyon, delüzyon gibi psikiyatrik terminoloji hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Santral dopaminerjik transmisyon hakkındaki nöroanatomik ve nörofizyolojik bilgilerin hatırlanması konunun anlaşılması bakımından esastır.

**Giriş:** Antipsikotik ilaçlar, klinik tıpta büyük problem oluşturan bir grup psikiyatrik hastalıkların tedavisinde çok önemli kullanım alanı olan ilaçlardır. Psikotik bozukluk olarak adlandırılan hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Psikoz tablosu, bireyin düşünce dizgesinin genellikle tutarlı ama mantıken ve gerçeklik bakımından tamamen geçersiz olduğu bir zihinsel durumu ifade eder. Yazılı tarih boyunca var olduğu düşünülen bir mental bozukluktur. Bu bozukluğa yakalanan bireylerin yaşama kazandırılması temel amaç olmakla birlikte, bu amaca ulaşmak istenen düzeyde değildir. Nöroleptik (antipsikotik) ilaçlar psikoz

tedavisinde veya rehabilitasyonunda (ve psikofarmakolojide) devrim niteliğinde değişiklikler yapmış olan ilaçlardır. Tüm bu önemlerine rağmen bu ilaçlarla elde edilebilecek olan yararlı etkileri doğru bir bağlamda ele almak gerekir.

Bu ilaçlar (özellikle 1. kuşak olarak nitelenenleri) uygulandıklarında nöroleptik etki oluştururlar. Nöroleptik etki, bilinç kaybı olmaksızın çevreye aldırılmazlık hali olarak tanımlanır. Oluşan nörolepsi, psikozun majör pozitif semptomlarını (delüzyon, halüsinasyon gibi) giderir. Bireyin tedaviye veya içinde bulunduğu bozukluğa oryantasyonunu kolaylaştırır. Psikoz ataklarının nüksünü önler. Ancak, ilaçla oluşturulan bu durum spesifik bir antipsikotik etki değildir. Bu ilaçlar antipsikotik olarak adlandırılmalarına rağmen psikoz tedavisi için spesifik etkili değillerdir. Bu ilaçlarla oluşan sakinleşme hali geçmişte bu grup ilaçların majör trunkilizan olarak adlandırılmalarına sebep olmuştur (bu bağlamda minör trunkilizanlar da sedatif-hipnotik ilaçlardır). Klinik etkinin görülmesi için sürekli kullanılmaları gereklidir.

Bu ilaçlar kimyasal yapı bakımından heterojen bir grup oluştururlar. Ancak, kimyasal yapı farklılıklarına rağmen bu ilaçların ortak farmakolojik özellikleri (değişik poteste dahi olsalar) dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonisti olmalarıdır. Tarihsel olarak antipsikotik olarak tanımlanan ilk molekül **Klorpromazindir**. Antialerjik etkisi sebebiyle kullanılmakta iken, nöroleptik bir etki oluşturduğu ve bu etki sebebiyle özellikle pozitif semptomatolojiyle seyreden psikotik bozukluğu olan bireylerde sakinleşmeye yol açtığı, ama bu sakinleşmenin, Santral Sinir Sisteminin progressif depresyonunun ilk aşamasını oluşturan sedasyondan farklı bir durum olduğu anlaşılmıştır. Akabinde, amfetamin benzeri ilaçlar keşfedilmiş ve bu ilaçların doping benzeri etkileri sebebiyle çok yaygın bir kullanımı olmuş, ancak özellikle uzun süreli kullanımları sonucunda psikoz benzeri bazı yan etkilere sebep olduğu gözlenmiştir. Bu süreçte Dr. Paul Janssen amfetamini deney hayvanlarına uygulayarak, hayvanlarda davranışsal stimülasyon olduğunu gözlemiş ve sentezlediği bir grup kimyasal molekülle deneysel olarak oluşan bu stimülasyonu bloke etmiş ve sonuçta bu özellikle olan ilaçları şizofreni de dahil olmak üzere psikotik bozukluğu olan bireylere uygulamış ve başarılı sonuçlar elde etmiştir. İnsanlara uygulanan moleküllerden birinin **Haloperidol** olduğunu hemen belirtmek gerekir ki, bu ilaç günümüzde de antipsikotik olarak klinik değerini korumaktadır (Ek kaynak 1).

Kısaca yapılan bu özetlemeden de anlaşılacağı gibi, psikofarmakolojinin temeli rastlantısal bazı bulgulara dayanıyor gibi görünmekle birlikte, rastlanılan olguları doğru bir sezgiyle süzebilen bilim insanlarının var oluşu kritik bir öneme sahiptir. Dr. Janssen'in tanımlamış olduğu bu moleküllerin, hangi farmakolojik etkiyle bu tür klinik etkilere yol açtığına anlaşılması Dr. Arvid Carlsson'un dopamini beyinde bir nörotransmitter olarak tanımlamasından sonra mümkün olabilmektedir. Bu tanımlama sonrasında dopaminin spesifik reseptörleri aracılığıyla etki ettiği ve nöroleptik ilaçların dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerinin antagonisti olduğu anlaşılmıştır. Bu ilaçların yan etkileri de aynı mekanizma üzerinden açıklanabilir.

Nöroleptik etkinin, temel olarak ventral tegmental alandan kaynaklanan dopaminerjik projeksiyonun prefrontal veya frontal kortekste oluşturduğu innervasyonun blokajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu düşünceden hareketle yapılan bazı çalışmalar, psikozun fizyopatolojisinde santral dopaminerjik hiperaktivite hipotezinin öne sürülmesine sebep olmuşsa da bu hipotez farmakosentriktir. Dopaminerjik innervasyonun blokajının ilacın etkinini açıklamak için yeterli olabileceği düşünülebilir. Ancak, buradan hareketle psikozu açıklamak olası görünmemektedir.

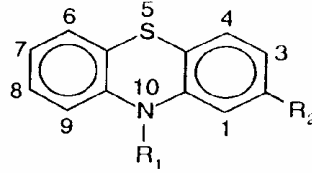
Santral dopaminejik projeksiyonlar düşünüldüğünde, nigro-striatal dopaminerjik projeksiyondaki dopaminerjik innervasyonun bloke edilmesiyle bu ilaçların ekstrapiramidal (Parkinson Hastalığına benzer) yan etkileri açıklanabilir. Yine, hipofize hipotalamustan gelen dopaminerjik projeksiyonun blokajı da bu ilaçlarla görülen hiperprolaktinemi durumunu açıklamak üzere yeterlidir. Görüldüğü gibi, farmakolojik açıdan nöroleptik ilaçların etki ve

yan etki mekanizmaları kolay ifade edilebilir durumdadır. Ancak, ilaç etki mekanizmalarıyla, ilacın endike olduğu klinik patolojinin açıklanabilmesi şu bilgi birikimiyle mümkün görülmemektedir.

## NÖROLEPTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI:

1- **KLASİK (1. KUŞAK) NÖROLEPTİKLER:** İlk keşfedilen gruptur. Psikoz tablosunun özellikle pozitif semptomları üzerine etkilidir. Dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerini antagonize edici potensleri yüksektir. Bu nedenle daha sıklıkla ve şiddetli olarak ekstrapiramidal yan etkilere sebep olurlar. Genel bir değerlendirme olarak hepsinin benzer bir antipsikotik etkinliğe sahip olduğu düşünülür. Ancak, hangi ilacın seçileceği konusunda bireyden bireye farklılıklar görülebilir. Çünkü, psikotik bozukluk diye adlandırılan klinik durum homojen bir klinik antite değildir. Yan etki profili de hangi nöroleptiğin seçileceği konusunda yol gösterici olmaktadır.

A- **Fenotiyazinler :** Alta şematize edilmiş üçlü fenotiyazin halkasını taşıyan moleküllerdir.



R<sub>1</sub> veya R<sub>2</sub> ile gösterilen bölgelere çeşitli yan zincirler eklenerek farklı Fenotiazin türevleri sentezlenmiştir. Bu türevlerin dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerinin yanı sıra başka dopamin reseptör alt tipleri veya diğer nörotransmitter reseptörlerine de afinitesi vardır. Ekstrapiramidal sistem dışındaki oluşturabilecekleri yan etkiler bu özellikleriyle açıklanır veya tahmin edilebilir.

a- **Alifatik zincirli Fenotiyazinler: Klorpromazin:** Öncelikle histamin H<sub>1</sub> reseptörlerini bloke edici özelliği fark edilmiştir. Ancak, dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonisti de oluşuyla klinikte ilk kullanılan nöroleptik ajadır olmuştur. Adrenerjik alfa-1 reseptörlerine de afinite gösterir. Bu nedenle sedasyon ve hipotansiyon yapıcı etkisi belirgindir.

b- **Piperidin yan zinciri içeren Fenotiyazinler: Tioridazin ve aktif metaboliti olan Mesoridazin:** Adrenerjik alfa-1 reseptörlerine daha yüksek afinite gösterdikleri için, sedatif ve hipotansif yan etkileri daha belirgindir.

c- **Piperazin yan zinciri içeren Fenotiyazinler: Trifluoperazin:** Sedatif veya hipotansif yan etkileri en az Fenotiazin türevidir. Ekstrapiramidal yan etkileri belirgindir.

B- **Butirofenonlar: Haloperidol:** Amferaminle deneysel olarak oluşturulan psikostimülasyonun blokajı yaklaşımıyla nöroleptik etkisi gösterilen ilk ilaçtır. Ardından potent bir antipsikotik olduğu da klinik olarak ortaya konmuştur. Potent bir dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonisti olması sebebiyle ekstrapiramidal yan etkileri belirgindir. Ancak, sedatif veya hipotansif yan etkileri azdır.

C- **Difenilbütülpiperidinler: Pimozid:** Yan etkileri bakımından Haloperidole benzerdir.

D- **Tioksantenler: Flupentiksol ve Zuklopentiksol:** Enjektabl depo formülasyonu bulunan bir nöroleptik grubudur. Tek enjeksiyon sonrasında 3 hafta süreyle etkin bir antipsikotik etki sağlayabilir. Özellikle tedavinin başlangıç döneminde oral yolla ilaç

kullanma bakımından uyuncu problemi olan bireyler için iyi birer farmakolojik seçenek oluşturular.

## 2- ATİPİK (2. KUŞAK) ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR:

Bu grupta öncelikle vurgulanması gereken ilaç **Klozapin**dir. Haloperidolün keşfiyle yaklaşık aynı dönemde keşfedilmiştir. Ancak, psikozun pozitif semptomlarına çok etkili olmadığı için ve agranülositoz gibi ciddi yan etkilere sebep olduğundan sık olarak kullanılmamıştır. Zaman içinde, negatif semptomlarla seyreden psikotik vakalarda etkili olabileceği görölmüş ve bunu açıklayabilecek bir etki mekanizması olarak klasik nöroleptiklerden farklılık gösterdiği ve serotonin 5-HT<sub>2</sub> reseptörünün antagonisti olduğu anlaşılmıştır. Dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke edici etkisinin daha az olması sebebiyle ekstrapiramidal yan etki oluşturma potansiyelinin de düşük oluşu, psikoz tedavisinde yeni bir farmakolojik yaklaşım olarak, Klozapine benzer moleküllerin sentezine yol açmıştır.

Bu yeni moleküllerden olan **Olanzapin, Risperidon ve Ketiapinden** özellikle söz etmek gerekir. Etki mekanizması olarak Klozapine benzer olmalarına karşın, agranülositoz yapıcı etkilerinin olmaması sebebiyle yaygın bir klinik kullanım alanına sahiptirler. Negatif semptomlarla seyreden psikoz vakaları için temel ilaçlardır. Ekstrapiramidal yan etkileri oldukça hafiftir. Hipotansiyona yol açabilirler. Özellikle Ketiapinin sedatif etkisi belirgindir.

Antipsikotik etkisi temel olarak serotonin reseptörleri üzerinden gelişen ilaçların özellikle serotonin 5-HT<sub>2A</sub> alt tipi üzerindeki antagonist etkileri belirgindir. Bu gruptaki ilaçlardan bazılarının ek olarak serotonin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri üzerinde de antagonist etkisi vardır. Psikozla komorbidite olarak görülebilen depresif semptomları da giderebilirler. Bu kapsamda Ketiapin ve Olanzapinden söz etmek gerekir.

Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin invers agonisti olan **Pimavanserin**, Parkinson Hastalığında görülen psikoz olguları için endikedir.

Bu grupta sayabileceğimiz bir diğer ilaç **Aripiprazoldür**. Dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerinin parsiyel agonistidir. Bu nedenle diğer antipsikotiklerden farklı olarak ele alınır. Parsiyel agonist olması sebebiyle reseptör üzerindeki etkisi sinaptik dopamin konsantrasyonuna bağımlıdır. Dopamin konsantrasyonu azsa, iletimi güçlendirir; dopamin konsantrasyonu fazlaysa iletimi bloke eder. Daha seçenekli bir etki mekanizması olmasına rağmen daha potent bir antipsikotik etkisi yoktur. Yan etkileri oldukça hafiftir. Bu bakımdan daha değerli bir seçenek olabilir.

## ANTİPSİKOTİK İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ:

Bu ilaçlar heterojen bir grup olmalarına karşın yan etkilerini toplu olarak ele alıp incelemek daha akılda kalıcı olmasını sağlayabilir:

**Kardiyovasküler veya serebrovasküler yan etkiler:** İlk planda ortostatik hipotansiyon yapıcı etkilerini söylemek mümkündür. Farklı gruplar bu yan etki bakımından değerlendirilmelidir.

**Kardiyak repolarizasyonun depresyonu (QT aralığının uzaması):** Ciddiye alınıp yakından takip edilmesi gereken riskli bir yan etkidir. Tioridazin, Mesoridazin ve Pimozid kullanımı bu yan etki bakımından izlenmelidir., Aynı yan etkiyi yapan diğer ilaçlarla bu nöroleptikler etkileşebilir.

**İnme riskinde artış:** Özellikle Risperidon ve Olanzapin böyle bir yan etki oluşturabilir.

**Ekstrapiramidal yan etkiler:** Özellikle klasik nöroleptiklerin kullanımına bağlı olarak görülmelerine rağmen, hem bu grup ilaçların klinikte hala farmakolojik bir seçenek olmaları, hem de uzun süreli kullanıma bağlı olarak 2. kuşak ilaçlarla da daha hafif olsa da gelişebilme riski sebebiyle iyi bilinmeleri, kronik kullanım sırasında bu yan etkiler geliştiğinde fark edilerek gerekli girişimlerin yapılması gereklidir.

Ekstrapiramidal yan etkiler, nöroleptik ilaç kullanımının süresine bağımlı olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

**a- Akut distoni:** Yüz, dil, boyun veya sırt kaslarında gelişen spazmlardır. Akut olarak nitelenmesinin sebebi, nöroleptik kullanımını takip eden 1-5 gün içinde ortaya çıkıyor olmasıdır. Santral etkili antikolinergik (Biperiden gibi) ilaçlara iyi cevap verir.

**b- Akathisia.** Yerinde duramama hali olarak tanımlanır. Sürekli bir hareket etme dürtüsüyle birey kıpır kıpırdır. Nöroleptik ilaç kullanılmaya başladıktan 5-60 gün içinde ortaya çıkabilir. Kullanılan ilacın dozunun azaltılması veya değiştirilmesi önerilir.

**c- Parkinsonizm (veya ilaça bağlı Parkinson Hastalığı tablosu):** Parkinson Hastalığının kardinal belirtilerini taklit eder şekilde, bradikinezi, rijidite, tremor, maske yüz gibi bulgularla karakterizedir. Nöroleptik ilaç kullanılmaya başladıktan 5-60 gün sonra ortaya çıkabilir. Tedaviye antiparkinson ilaçlar eklenebilir veya atipik nöroleptiklere geçiş denenebilir.

**d- Nöroleptik malign sendrom:** Tıpkı Halotan kullanımına bağlı olarak gözlenen klinik durum gibidir. Nöroleptik ilaç kullanılmaya başladıktan haftalar sonra ortaya çıkabilen bir durumdur. Vücut sıcaklığında kontrolsüz artış (hipertermi), stupor, kan basıncı düzensizliği ile karakterizedir. İlacın kesilip, Dantrolenle tedaviye geçilmesi önerilir.

**e- Tardiv diskinezi:** Nöroleptik ilaç kullanılmaya başladıktan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilen bir yan etkidir. İstemsiz hareketlerle karakterizedir. Zaman içinde kullanılan ilaç değiştirilerek tardiv diskinezi gelişmesi riskinden korunmak gerekir.

**Metabolik yan etkiler:** Özellikle atipik (2. kuşak) antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak görülür. Bu grup ilaçlar 1. kuşaktakilere göre daha güvenli gibi algılanmakla birlikte, metabolik yan etkilerin ortaya çıkışı özellikle kronik kullanım zemininde sorunlar oluşturur. Bu yan etkiler, vücut ağırlığı artışı, Tip II diyabet riskinde artma veya dislipidemiler şeklinde gözlenebilir. Olanzapin, Klozapin veya Ketiapin kullanan bireyler bu yan etkilere maruz kalabilirler.

**Kan diskrazileri:** Özellikle agranülositoz oluşma riski Klozapinle çok yüksektir. Klozapin tedavisi almakta olan bireylerin bu yönden sıkı bir takibi gerekir.

#### **EK KAYNAK:**

1- European Neuropsychopharmacology, 2004, Dr. Paul Janssen'i anma yazısı. 14: 333.