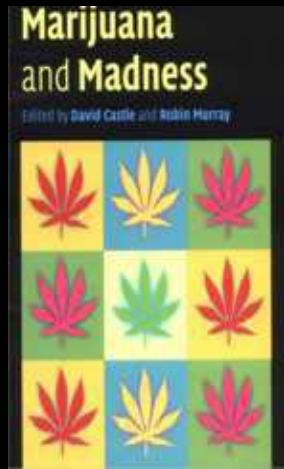
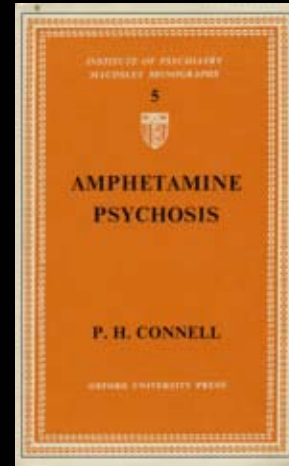


Antipsikotik Tedavi Beklentiler, Sorunlar *Bir Güncelleme*

• Prof. Dr. Mesut ÇETİN
GATA Haydarpaşa - İstanbul

**Göç ve gettolaşma
madde kullanımını
artırmakta ve madde
kullanımı da maddeye
bağlı psikotik
bozuklukları
artırmaktadır.**



DENEYSEL PSİKOZ ÇALIŞMALARINDA KULLANILAN BAZI MADDELER VE ETKİLEDİKLERİ TRANSMİTTERLER

A) HİPERDOPAMİNERJİK PSİKOZ

- Amfetamin DA agonisti etki,
- Apomorfinkarışık D1/D2 agonisti,
- SKF38393..... seçici D1 agonisti,

B) HIPOGLUTAMATERJİK PSİKOZ

- **MK-801**₍₊₎-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-(a,d)-- siklohepten-5,10-imin hidrojen maleat = dizosilpin,, ... **NMDA antagonisti**
- **PCP (Fensiklidin) ... NMDA antagonisti...**
- **Ketamin... NMDA antagonisti,**

C)HİPERSEROTONİNERJİK PSİKOZ:

LSD çavdar mahmuzu ...**5HT2 agonisti**

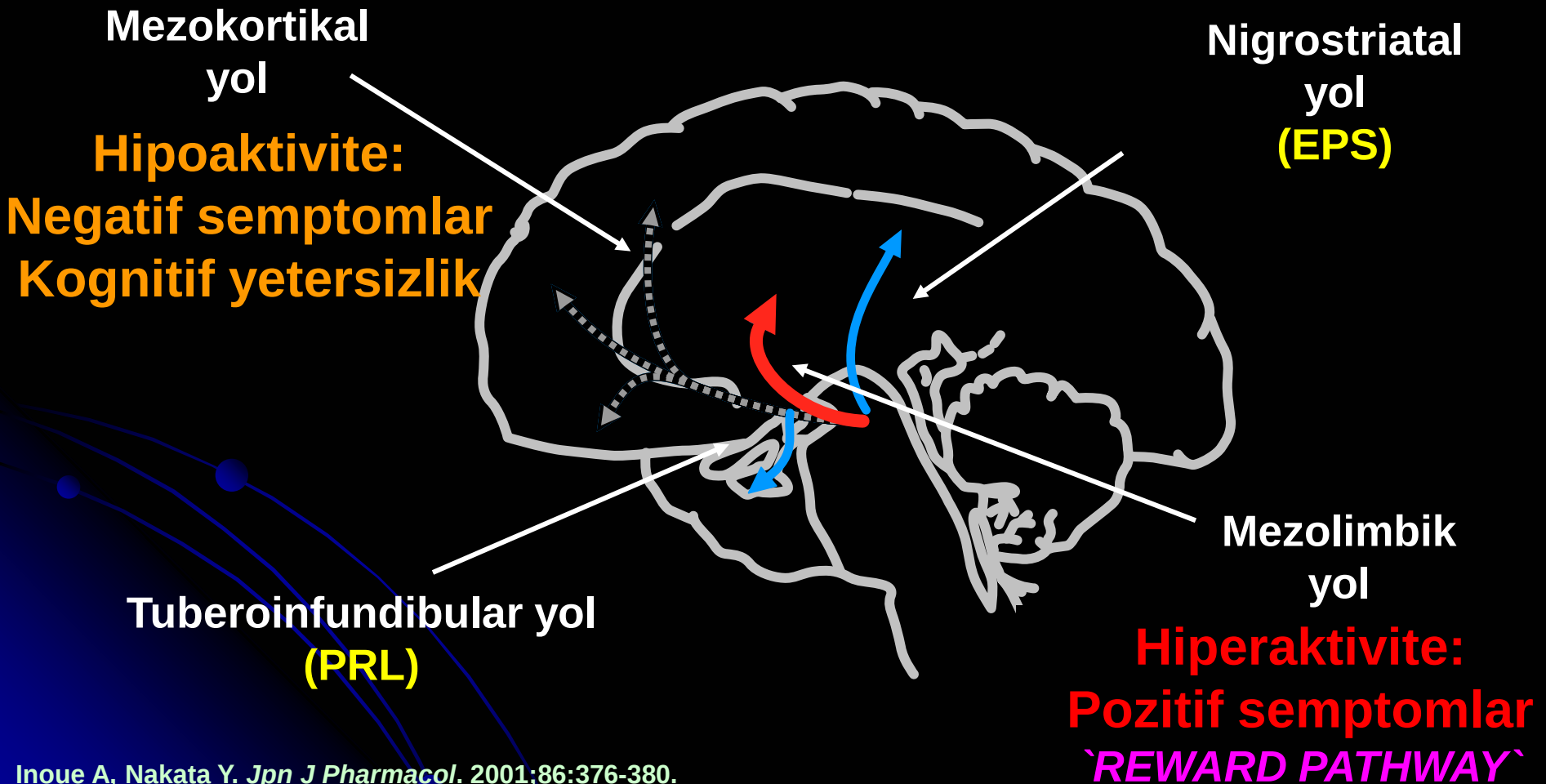
D) GABAERJİK PSİKOZ:

MuskimolGABA-A reseptör agonisti

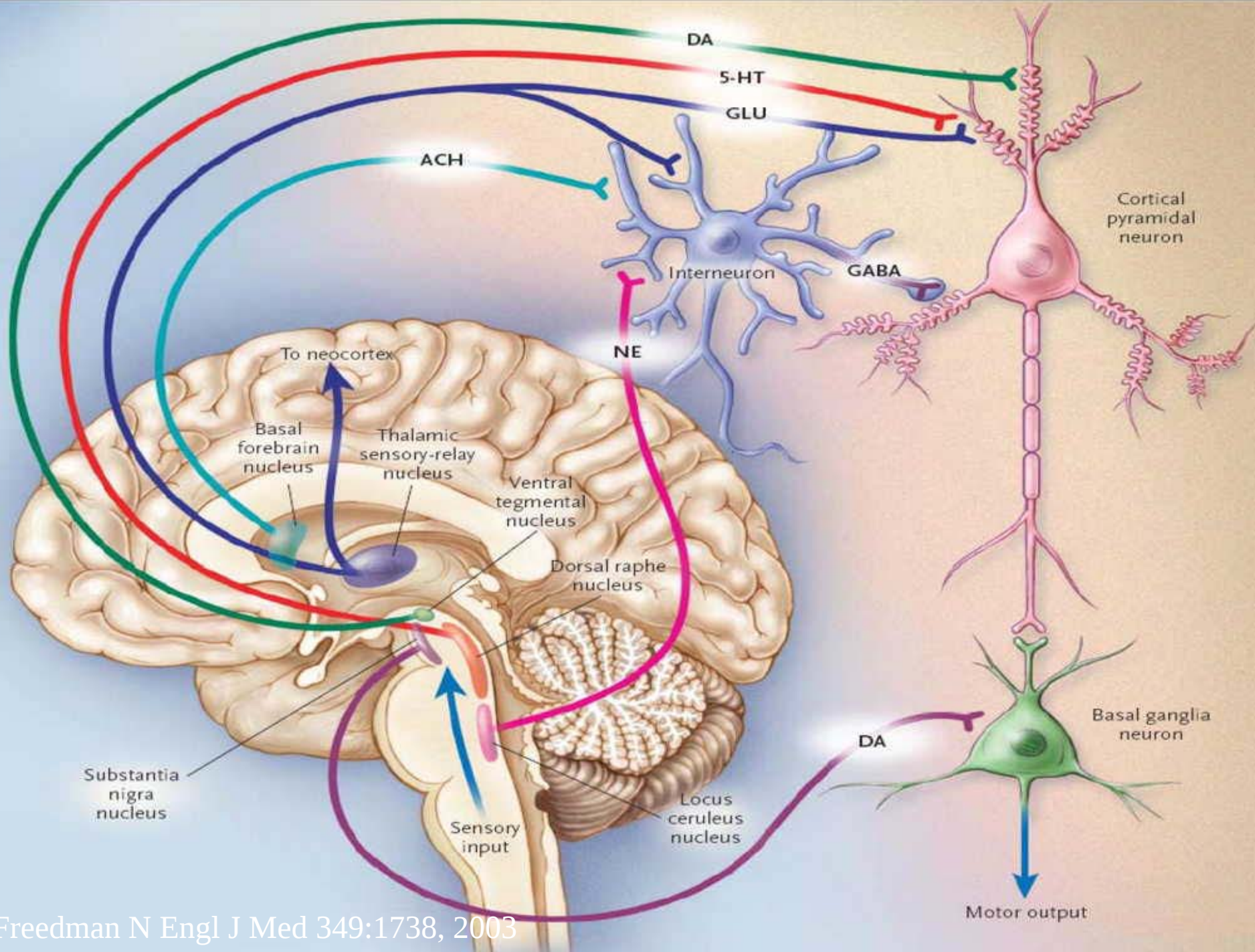
Antipsikotik Etki:

- *Tümü D2 reseptör antagonisti,*
- *SDA'ler D2ve 5HT2A antagonisti,*
- *PDA'lar Parsiyel D2 agonisti + 5HT 2A,5HT2C antagonisti + 5HT1A agonisti*
- *M100907 (Aventis Erken FazII) ...HT2A antagonisti*

Dopamin Hipotezi



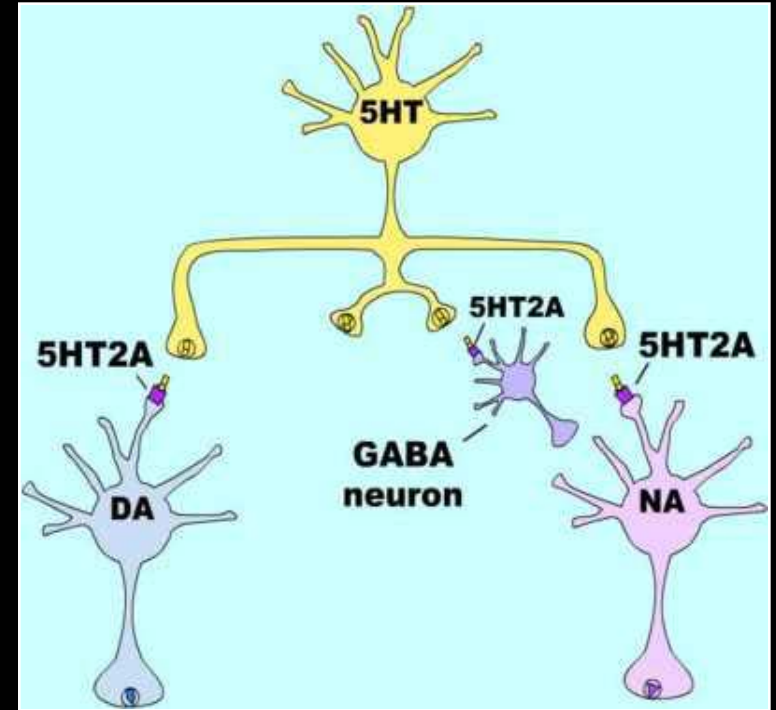
Inoue A, Nakata Y. *Jpn J Pharmacol*. 2001;86:376-380.



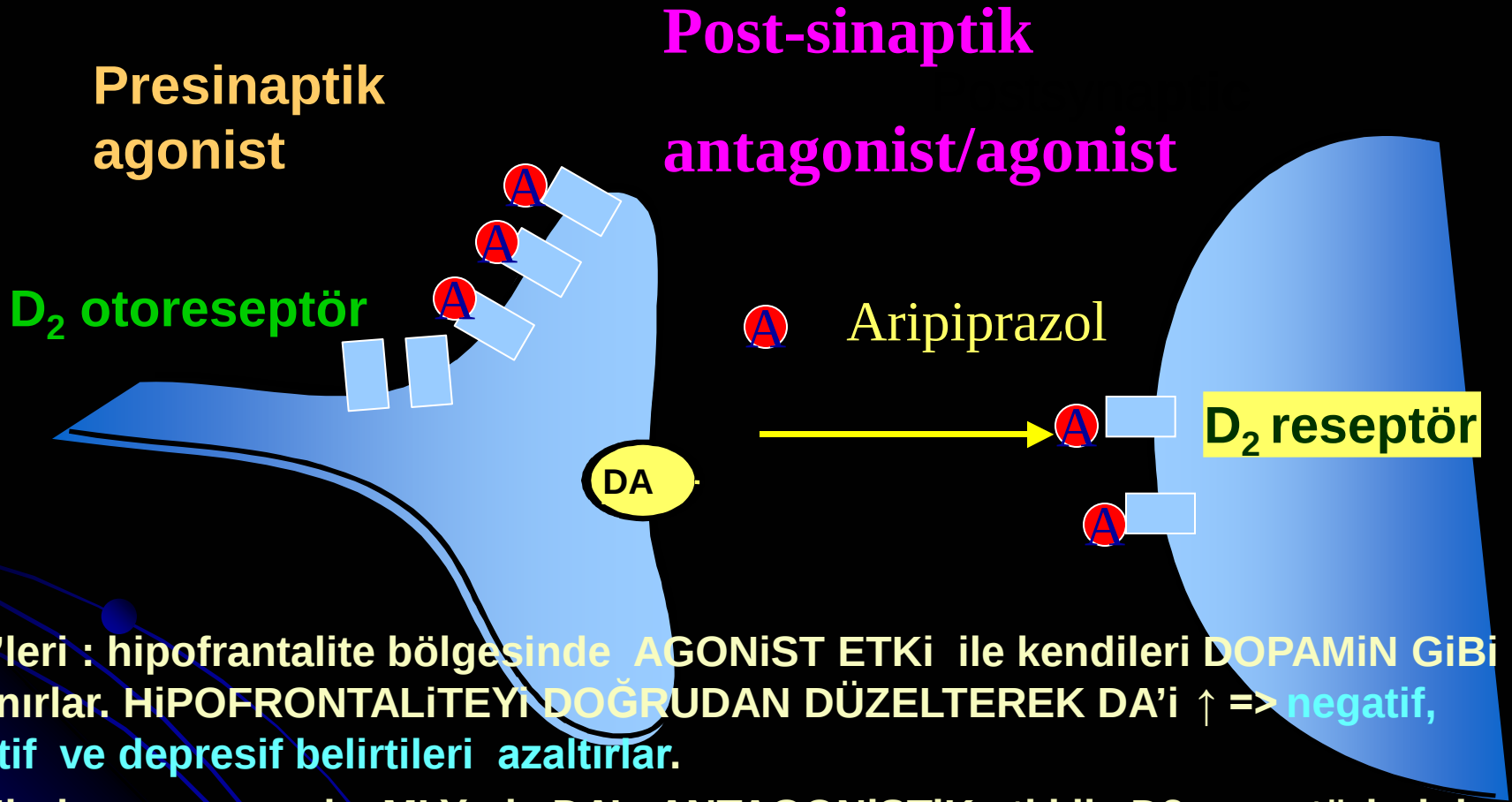
Bilişsel Defisitlerden ve Negatif Belirtilerden Prefrontal Kortikal DA ↓ Sorumlu Olduğuna Göre Prefrontal Kortikal DA'yi Artırma Çabaları-1 Serotonin Dopamin Antagonisti Antipsikotikler

5-HT_{2A} antagonizması :

- 5-HT_{2A} antagonistleri DA ve NE salımını frontal bölgede ↑ ⇒ EPS yapmadan:
negatif semptomlar ,
kognisyon ve
duygudurumu düzeltirler.



Prefrontal Kortikal DA'ı Artırma Çabaları-2: Parsiyel Dopamin Agonist (PDA)'leri=Dopamin Sistem Dengeleyicileri (DSD):



- PDA'leri : hipofrontalite bölgesinde AGONİST ETKİ ile kendileri DOPAMİN GİBİ davranırlar. HIPOFRONTALİTEYİ DOĞRUDAN DÜZELTEREK DA'ı ↑ => **negatif**, **kognitif ve depresif belirtileri azaltırlar.**
- PDA'leri aynı zamanda MLY de DA'e ANTAGONİSTİK etki ile D2 reseptörlerini %75-80 bloke ederek => **Pozitif Belirtiler + Hostilite'yi düzeltirler.**
- AVANTAJ:PDA'lerinin antagonistlerin yaptığıının aksine D2 reseptör upgölasyonuna yol açma eğilimleri çok düşüktür.Dolayısıyla tolerans gelişimi azdır.**

Antipsikotik Etki ve Yanetkilerin Temelleri-1:

Kapur ve Seeman'ın Hızlı Ayrılma Hipotezi (Hızlı

$$K_{off} - K_{off} < K_{on})$$

Atipik Antipsikotikler

Geleneksel Antipsikotikler

HIZLI AYRILMA

ORTA

YAVAŞ

Klozapin
Ketiapin
Amisülprid
Remoksiprid

Olanzapin

Sertindol

Haloperidol

Rakloprid

Klorpromazin

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

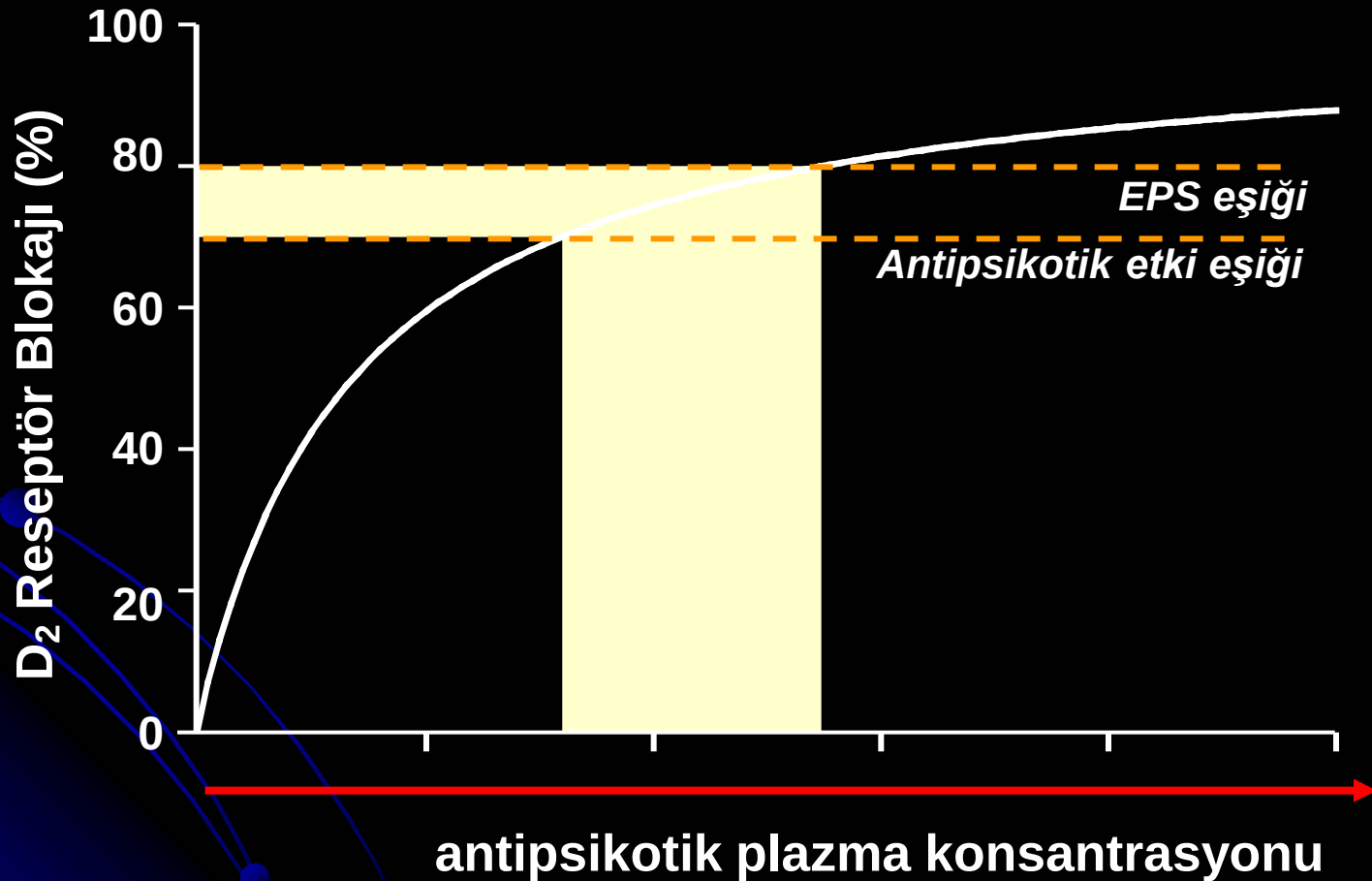
D₂ Reseptörlerinin % 50'sinden Ayrılma Süresi (dakika)

Kapur S & Seeman P 2002

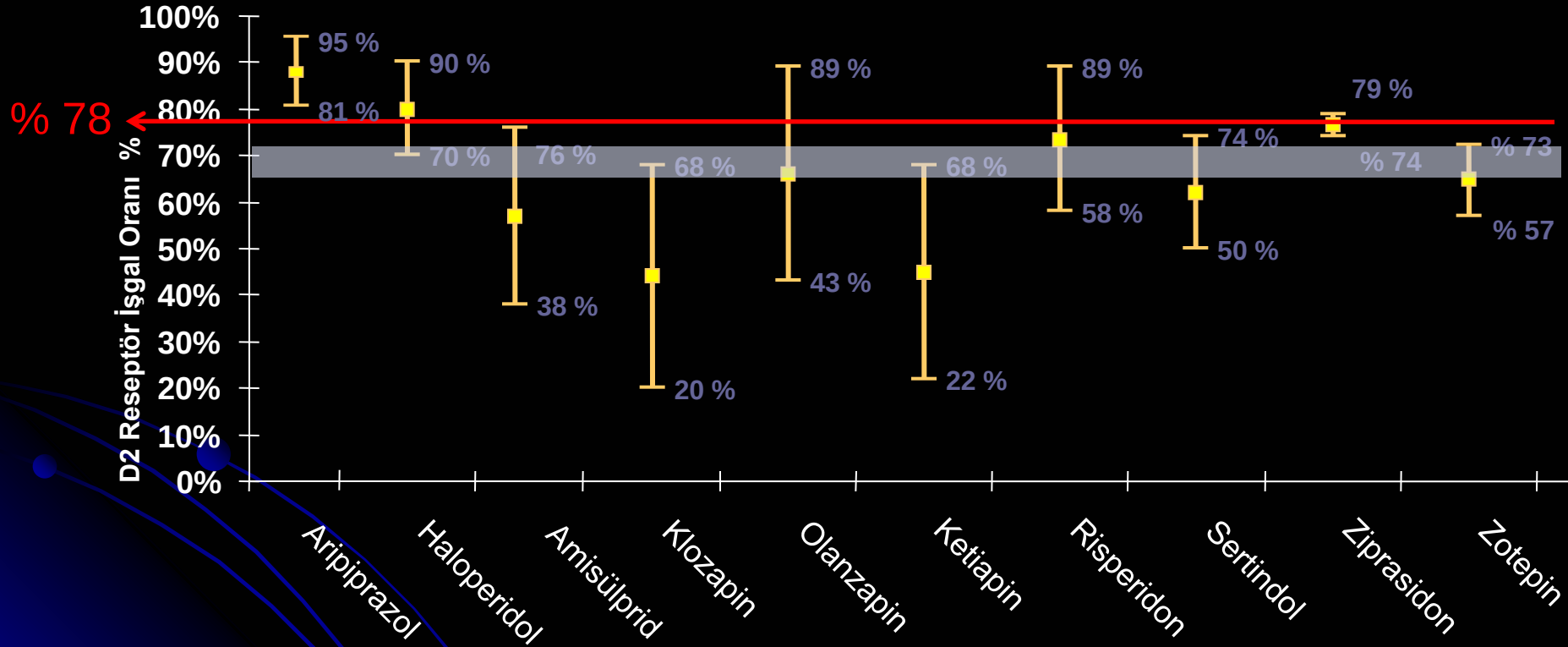
Antipsikotik Etki ve Yanetkilerin Temelleri-2:

Striatal D2 Reseptör İşgal Oranları **Blokaj = İşgal - 0**

% 78- 80 üzeri Blokaj EPS ile ilişkilidir



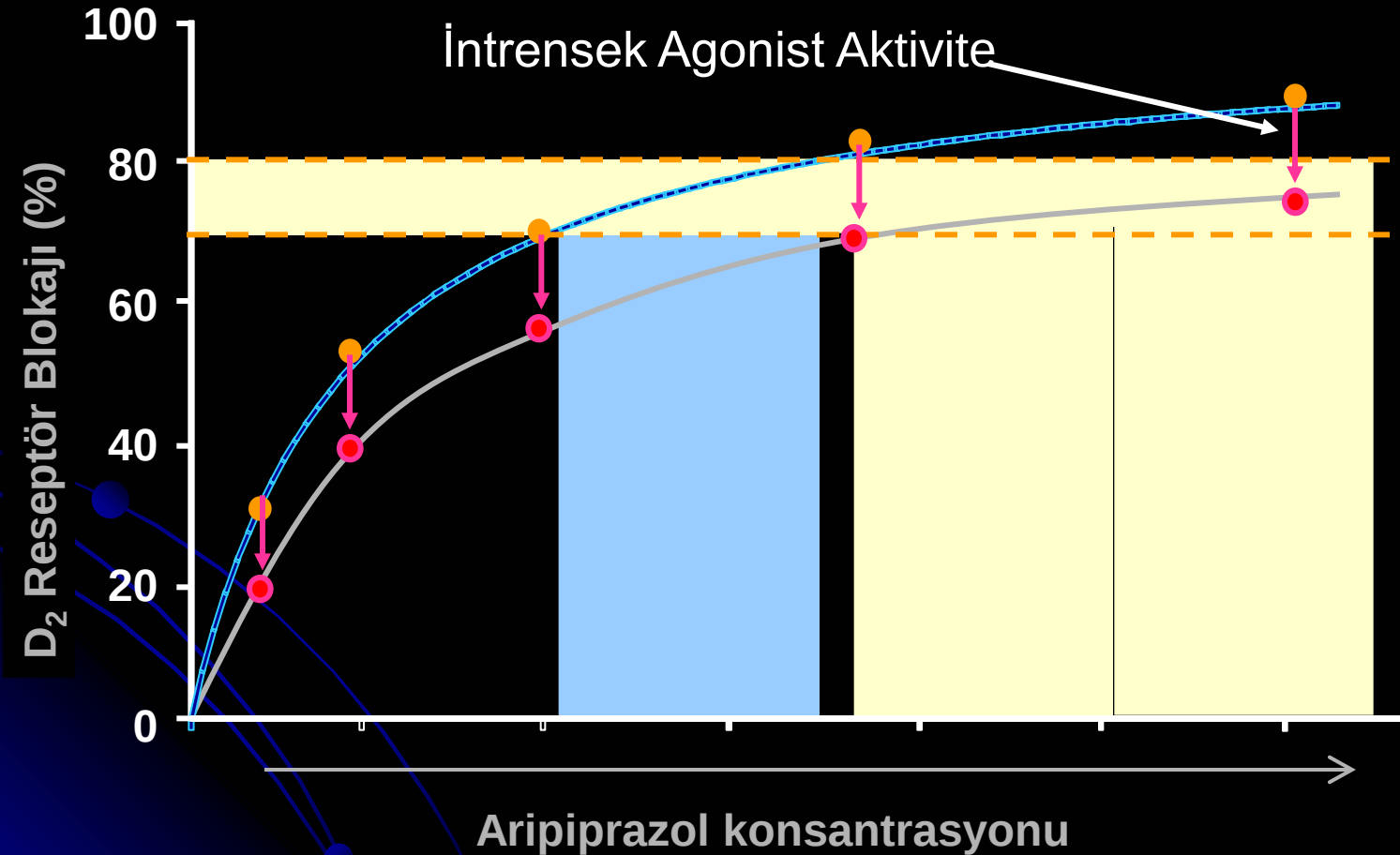
Çeşitli Antipsikotiklerin D₂ Reseptör İşgal Oranları



İntrensek Aktivite



Parsiyel Dopamin Agonizması(PDA) ve Dopamin Sistemi Dengeleyiciliği(DSD): Blokaj = İşgal - İntrensek Aktivite



Antipsikotik Tedavide Güncel Sorun Alanları- Yan Etkiler:

- EPS,
- Metabolik,
- Hormonal,
- Kardiyak

- **BEL ÇEVRESİ**
Erkekte ≥ 94 cm
Kadında ≥ 80 cm

TANI

**Metabolik
Sendrom**

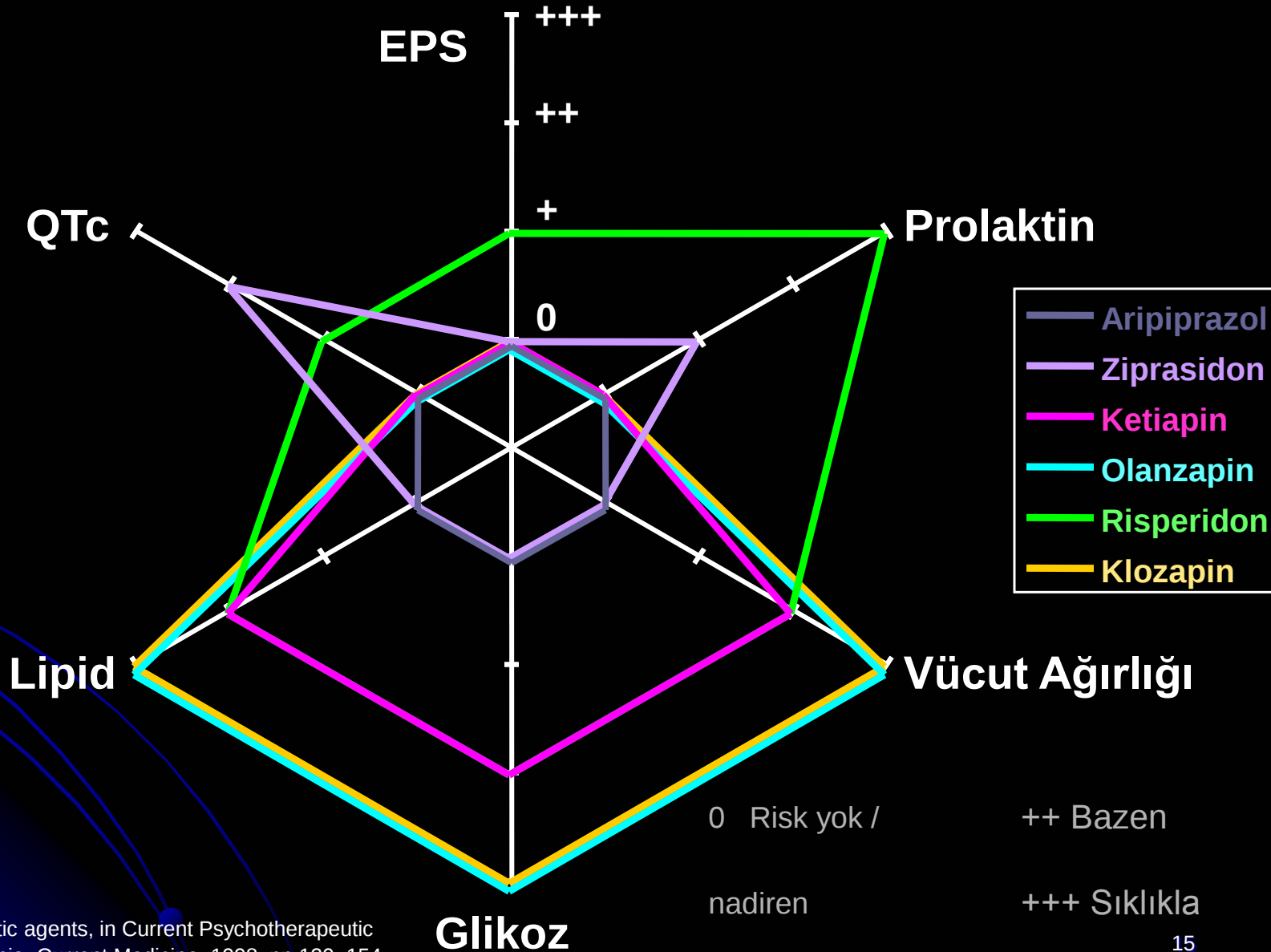
+ Aşağıdakilerden en az ikisi

- **TA** $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
- **AKŞ** ≥ 100 mg/dL
- **Tgliserit** ≥ 150 mg/dL
- **HDL Kolesterol**
Erkekte < 40 mg/dL
Kadında < 50 mg/dL

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome

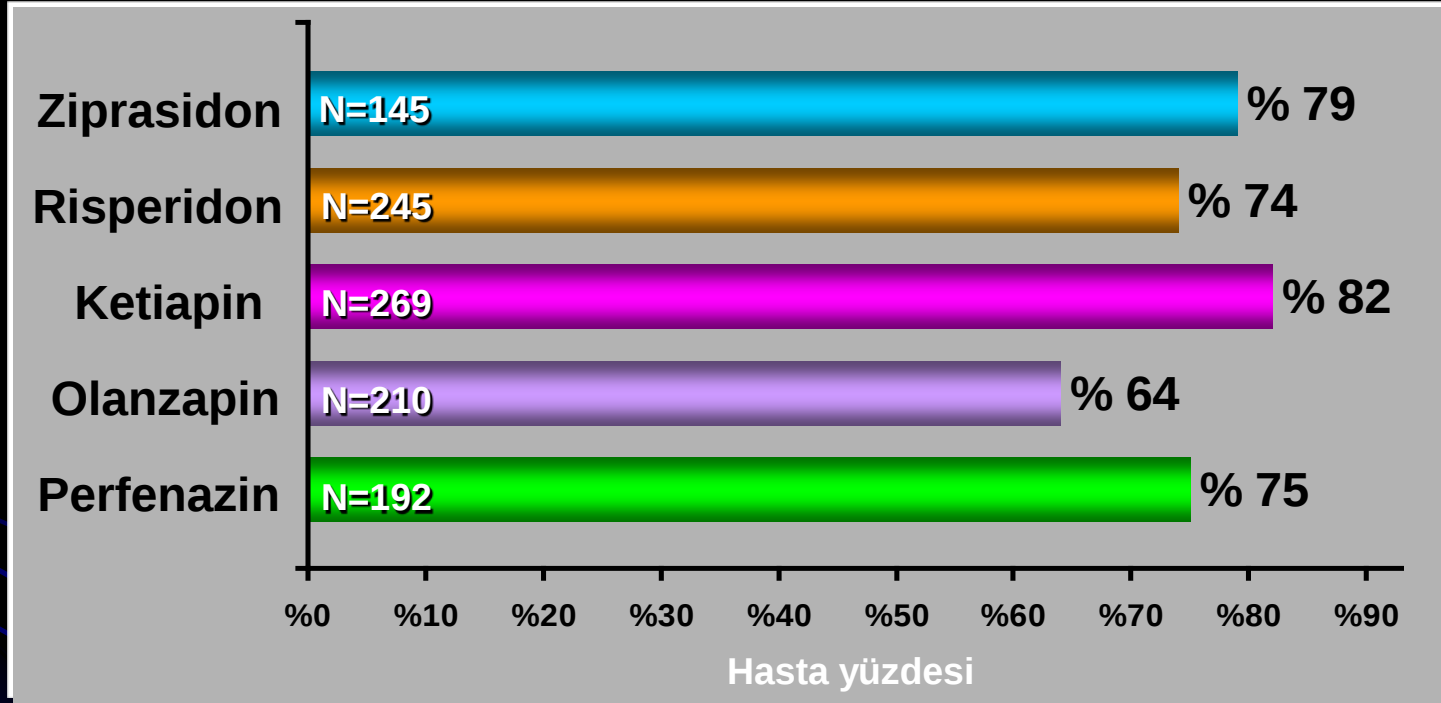
14 Nisan 2005 Berlin

Atipiklerde Tolerabilite ve Yan Etkiler Sorunu



KOMPLİYANS :CATIE Çalışması Tedaviyi Bırakma: Tüm Nedenler

Hastaların % 74'ü 18 ay bitmeden tedaviyi yarım bırakmıştır (en az bir doz alan 1432 hastadan 1061'i):



- OLA>KET ($p<0.001$) , RiS ($p=0.002$) anlamlı
- OLA< PER ($p=0.021$) , ZİP ($p=0.028$) anlamlı değildi (istenen P değeri ≤ 0.013).

ETKİLİLİK:

$TAP \leq YAP$?

$TAP \geq YAP$?

- **TAP=YAP** Bir RCT'lerden sistematik overview ve metaregresyon analizine göre 12 mg/ gün haloperidol (veya eşdeğerleri) verildiğinde YAP'lerle eşdeğer EPS' e neden olurken, etkinlik yönünden de YAP'ler ile **eşit** bulunmuştur (Geddes et al. 2000).
- **YAP> TAP** Buna karşılık başka bir metaanalizde ise klozapin , amisulprid , risperidon ve olanzapin anlamlı olarak TAP'lerden **üstün** bulunmuştur **amisulprid , risperidon ve olanzapin birbirine üstünlüğü bulunamamıştır**. Haloperidol (veya eşdeğerleri)'ün dozunun bu sonuçları etkilemediği bulunmuştur (Davis et al. 2003).

ETKİLİLİK:

En son randomize kontrollü klinik çalışma
CUtLASS 1

Randomized Controlled Trial of the Effect of Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia (CUtLASS 1)

Cost Utility of Latest Antipsychotic Drug in Schizophrenia Study -1

(Arch Gen Psychiatry, October, 2006)

Jones, PB, et al

12-aylık randomize kontrollü 118 tipik,
(Amisülpirid, olanzapin, ketiapin, risperidon) 109 atipik kullanan
şizofren hastalar.

CUtLASS-1

- Bir yıl sonundaki değerlendirme yaşam kalitesinde TAP ve YAP kullanan gruplar arasında fark yok.

Table 3. Primary Outcome: QLS Score*

Assessment Point	FGA Arm		SGA Arm	
	Patients, No.	QLS Total Score, Mean (SD)	Patients, No.	QLS Total Score, Mean (SD)
Baseline	118	43.3 (21.7)	108	43.5 (20.3)
12 wk	100	49.2 (19.9)	87	46.6 (19.0)
26 wk	93	49.2 (20.5)	87	50.4 (18.8)
52 wk	100	53.2 (21.2)	85	51.3 (19.6)

GELECEĞİN ANTİPSİKOTİKLERİ

Yeni Geliştirilen Antipsikotik ve Mizaç Dengeleyicileri-1

<http://www.neurotransmitter.net/newdrugs.html>

İlaç Adı	Farmakolojik Etkisi	Firma	Endikasyon	Geliştirilme Safhası
Paliperidone IM, ER	Risperdal'in Aktif metaboliti Tam 5-HT ₂ /parsiyel D ₂ antagonisti + 5-HT ₇ reseptörlerine yüksek afinite.	Johnson & Johnson	Psikoz	NDA ruhsatlı
Corlux ® (AKA mifepristone or RU-486)	Glukokortikoid reseptör tip II (GRII) antagonisti, progesteron reseptör antagonisti	Corcept	Psikoz, depresyon	Faz III, FDA onaylı
Bifeprunox (DU-127090)	Parsiyal D ₂ ve 5-HT _{1A} agonisti	Solvay , Wyeth	Psikoz	Faz III ek deneyler istenmiş yakında FDA onayı alacak
Asenapine (ORG 5222)	5-HT ₂ antagonisti, D ₂ parsiyel agonisti	Organon , Pfizer	Psikoz	Faz III
Zomaril (Iloperidone)	Selektif DA/NE/5-HT antagonisti	Vanda Pharmaceuticals	Psikoz	Faz III

Yeni Geliştirilen Antipsikotik ve Mizaç Dengeleyicileri-2

Ocaperidone	D2/5-HT2 antagonisti	<u>Neuro3d, Janssen</u>	Psikoz	Faz III
SLV 308	D2 parsiyel agonisti, 5-HT1A agonisti	<u>Solvay</u>	Psikoz, Parkinson Hstl.	Faz III
LIC477D (licarbazepine)	Voltaja duyarlı sodyum kanal inhibitörü	<u>Novartis</u>	Psikoz	Faz III
ORG 34517/34850	Glukokortkoid reseptör tip II (GRII) antagonisti	<u>Organon</u>	Depresyon, psikoz	Faz II
ORG 24448	AMPA modölatörü	<u>Organon/Cortex</u>	Psikoz	Faz II
ACP-103	5-HT2A reseptör inverse agonisti, D2/D3 reseptör parsiyel agonisti, asetilkolin M1 reseptör agonisti	<u>Acadia</u>	EPS, Parkinson hstl.	Faz II
ACP-104	Klozapin metaboliti	<u>Acadia</u>	Psikoz	Faz II
Lurasidone (SM 13496)	D2, 5-HT2A antagonisti	<u>Merck, Dainippon Sumitomo</u>	Psikoz	Faz II

Yeni Geliştirilen Antipsikotik ve Mizaç Dengeleyicileri-3

RG2133 (triacetyluridine)	Uridinin Prodrugu	Repligen	Bipolar Bzkl	Faz II
Lonasen (blonanserine)	D2, 5-HT _{2A} antagonisti	Dainippon Sumitomo	Psikoz	Faz II
Mirapex® (pramipexole)	D2, D3 reseptör agonisti	Boehringer- Ingelheim	Bipolar Disorder	Faz II
Lu-35-138	D4/5-HT antagonisti	Lundbeck	Psikoz	Faz II
Talnetant (SB-223412)	NK-3 antagonisti	GSK	Psikoz, Irritabl BS,	Faz II
AVE 1625	CB1 antagonisti	Sanofi-Aventis	Psikoz	Faz II
RG1068, secretin	Endojen pankreatik hormon	Repligen	Psikoz, otizm, anksiyete	Faz II
SLV 310,313	5-HT _{2A} antagonisti	Solvay	Psikoz	Faz II
SSR 181507	D2/5-HT ₂ antagonisti	Sanofi-Aventis	Psikoz	Faz I
ABT-089	Asetilkolin reseptör agonisti	Abbott Laboratories	Psikoz	Faz I
GW742457	5-HT ₆ antagonisti	GSK	Psikoz, Alzheimer	Faz I

Yeni Geliştirilen Antipsikotik ve Mizaç Dengeleyicileri-4

JNJ-17305600	GLYT1 inhibitor	<u>Johnson & Johnson</u>	Psychosis	Phase I
XY 2401	Glycine site specific NMDA modulator	<u>Xytis</u>	Psychosis	Phase I
PNU 170413		<u>Pfizer</u>	Psychosis	Phase I
RGH-188	D2, D3 antagonist	<u>Forrest</u>	Psychosis	Phase I
MEM 3454	alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist	<u>Memory Pharm./Roche</u>	Psychosis	Late-stage Preclinical
PDE10A	PDE10A inhibitor	<u>Memory Pharm./Roche</u>	Psychosis	Late-stage Preclinical
SSR 180711	alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist	<u>Sanofi-Aventis</u>	Psychosis	Preclinical
SSR 103800	GLYT1 (Type 1 glycine transporter) inhibitor	<u>Sanofi-Aventis</u>	Psychosis	Preclinical
SSR 241586	NK3 antagonist	<u>Sanofi-Aventis</u>	Psychosis	Preclinical

Yeni Geliştirilen Antipsikotik ve Mizaç Dengeleyicileri-6

GW773812	D2, 5-HT antagonist	<u>GSK</u>	Psychosis	Phase I
TC-1827	Selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor agonist	<u>Targacept</u>	Cognitive impairment associated with schizophrenia	Phase I
YKP 1538		<u>SK Pharmaceuticals</u>	Psychosis	Phase I
SSR 125047	Sigma receptor antagonist	<u>Sanofi-Aventis</u>	Psychosis	Phase I
MEM1003	L-type calcium channel modulator	<u>Memory Pharm./ Roche</u>	Psychosis	Phase I
SSR 504734	GLYT1 (Type 1 glycine transporter) inhibitor	<u>Sanofi-Aventis</u>	Psychosis	Phase I

Sonuçlar:

- Veriler, şizofreni ve diğer psikozların temelinde sadece hiperdopaminerji ve hipoglutamaterji değil;
5-HT'in, GABA'nın , NE, Ach'in ve hattâ kanabinoidlerin ve nörotensin v.b.in rolünü göstermektedir.
- HASTALARIN YAŞAM KALİTELERİNİ BOZMADAN ETKİLİ OLABİLECEK İLAÇLARIN GELİŞTİRLMEKTE OLMASI BİZLER VE HASTALARIMIZ İÇİN BİR ŞANSTIR.

Daha Fazlası

2. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi'nde 21-24 Haziran 2007 – İstanbul **HEPİNİZ DAVETLİSİNİZ :-)**



2. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi

"KANITA DAYALI TIP : Kılavuzlardan İyi Klinik Uygulamaya"

22 - 24 Haziran 2007
Polat Renaissance Hotel, İstanbul



İlaç etkileşimleri sorunu ve polifarmasi
Proflaktik tedavi gerekli mi? Ne kadar süre?
Hayvan modelleri, hayvanlar üzerinde araştırmalar
Tedavilere direnç, dirençli olgularda tedavi stratejileri

- Psikofarmakolojide etik ilkeler
- Araştırma sonuçlarına ne denli güvenebiliriz?
- Psikiyatride ilaç araştırmalarında gelinen son nokta
- Ruhsatlandırma için yapılan araştırmalar yeterli mi?

Davet Edilen
Uluslararası Konuşmacılar

Jayna Bailey
Phil Cowen
Timothy Crow
Serdar Dursun

Guy Goodwin
David Nutt
Trevor Robbins

www.psikofarmakolojikongresi2007.org



Primum non nocere

Hippocrates MÖ 4.yy



Sabriniz ve dikkatiniz için teşekkür ederim