

Şizofreni Tedavisinde Yan Etkilerle Baş a Çıkma

Dr. M. Kâzım Yazıcı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim
Dalı

*'From inability to let well alone
From too much zeal for the new and contempt for what is old
From putting knowledge before wisdom, science before art, and
Cleverness before common sense;
From treating patients as cases;
And from making the cure of the disease more grievous than the
Endurance of the same, Good Lord, deliver us.'* – Sir Robert Hutchison

Tedavi Kılavuzları İlk Rahatsızlık Döneminde İkinci Kuşak Antipsikotiklerin Tercih Edilmesini Önermektedir

- **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2012)**
- **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (2016)**
- **The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore (2013)**

İdame Tedavisi Öneren Tedavi Kılavuzları

- **WFSBP**
- **The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)**
- **British Association of Psychopharmacology**
- **National Institute for Health and Care Excellence**

Uzun Süreli Tedavinin Yararlı Olduğu İnancı

- İlaç kesilme çalışmalarına dayanmaktadır
- Kesilme belirtileri olarak anksiyete ve ajitasyon sık görülür
- Nüks için üzerinde anlaşılmış ölçütler yok
- Kesilme belirtileri nüksü kolaylaştırabilir
- Antispikotik ilaçların kesilmesi nadiren “psikotojen”

İdame Tedavisinin Dayanakları

- **Nükslerin önlenmesi**
- **Beyni koruyucu etki**

Nükslerin Önlenmesi

- İlk rahatsızlık döneminden sonra hastaların yaklaşık %20'sinde ikinci bir rahatsızlık dönemi görülmez

Owen et al Lancet 2016; 388: 86-97

Uzun Süreli İlaç Tedavileri Nüksleri Önler mi?

- On sekiz aydan sonra tedavisi kesilen hastalarda 3. yılın sonunda tedaviye devam edenlere göre iki kat fazla nüks görülmüştür

Mayoral-van Son et al. J Clin Psychiatry 2016; 77:492-500

- Sürekli olarak ilaç kullanmayan hastalarda daha fazla nüks görülmesine rağmen 7 yıllık takipte yaşam kalitesi daha iyi

Wunderink et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20

Antipsikotik İlaçların Beyni Koruyucu (Neuroprotective) Etkisi

- **İlaç tedavisine erken başlamak ve devam etmek ilerleyici beyin dokusu kaybını durdurabilir**
Lieberman et al. *Biol Psychiatry* 1999;46:729-739
- **Haloperidol kullanan hastalarda olanzapin kullananlara göre beyin hacminde daha fazla azalma saptanmıştır**
Lieberman et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361-70
- **CATIE çalışmasında bilişsel işlevlerde düzelme en fazla perfenazin grubunda görülmüştür**
Keefe et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-647

Antipsikotik İlaçların Beyni Koruyucu (Neuroprotective) Etkisi

- **Nörodegeneratif süreci geri döndürdüklerine ilişkin inancın dayanağı az**
 - **Maymunlarda uzun süreli antipsikotik tedavinin beyin hacmini azalttığı gösterilmiştir**

Dorph-Petersen et al. Neuropsychopharmacology 2005;30:1649
 - **Şizofreni hastalarında ilerleyici hacim kaybının ilaçlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür**

Fusar-Poli et al. Neurosci Biobehav Res 2013; 37:1680-1991

Metabolik Yan Etkiler

Tablo 1 Metabolik Sendrom Ölçütleri

	ATP-III (3/5 ölçüt gerekli)	ATP-III-A(3/5 ölçüt gerekli)	IDF (bel çevresi + 2 ölçüt)
Bel çevresi (cm)	E >102, K >88	E >102, K >88	E >94, K >80***
Kan basıncı (mm Hg)	≥130/85*	≥130/85*	≥130/85*
HDL (mg/dl)	E <40, K < 50	E <40, K < 50	E <40, K < 50
Trigliserit (mg/dl)	≥150	≥150	≥150
Açlık kan şekeri (mg/dl)	≥110**	≥100**	≥100**

* veya antihipertansif tedavi

** veya insülin veya hipoglisemik ilaç tedavisi

*** Avrupalılar ve Orta Doğulular için

Tablo 2. İkinci kuşak antipsikotik ilaçlarla metabolik bozuklukların gelişmesi ihtimali

İlaç	Kilo artışı	Glukoz Metabolizmasında Bozukluk	Dislipidemi	Metabolik Sendrom
Amisulprid	Düşük	Düşük	Düşük	-
Aripiprazol	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Ketiyapin	Orta	Orta-düşük	Yüksek	Yüksek
Klozapin	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Olanzapin	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Paliperidon	-	-	-	-
Risperidon	Orta	Orta-düşük	Düşük	Orta
Sertindol	Düşük	-	-	-
Ziprasidon	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük

Tablo 3. Tedavinin başlangıcında değerleri normal olan bireylerde izleme protokolü

	Başlangıçta	6. haftada (ilaç tedavisi başlanırsa)	12. haftada (ilaç tedavisi başlanırsa)	Daha sonra en az yılda bir
Tıbbi öykü	X			
Kilo/bel çevresi/BKİ	X	X	X	X
Kan basıncı	X	X	X	X
Açlık kan şekeri	X	X	X	X
Açlık lipitleri	X	X	X	X
Hayat tarzı önerileri	X	X	X	X

Kaynak. De Hert M, Vancampfort D, Correll CU, et al: Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. Br J Psychiatry 2011;199:99-105.

Metabolik Yan Etkilerin Ele Alınması

- Metformin çalışmalarının çoğu 12-16 hafta süreli
- Hastalar antipsikotik tedaviyle aldıkları kilonun yaklaşık yarısını vermektedir

Marder and Stroup UptoDate Dec 01,2016

Metabolik Yan Etkilerin Tedavisi

- **Metformin kullanan hastaların 10 çalışmada plaseboya göre ortalama 3.2 kg fazla kilo verdikleri saptanmıştır**

Carrizo et al. Schizophr Res 2009;113: 19-26

- **Metformin leptin, insulin, trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür**
- **Klozapin'e ariprazol'ün eklendiği rastgele plasebo kontrollü çalışmada ilaç grubunun 2.53 kg, plasebo grubunun 0.38 kg verdiği saptanmıştır**

Fleischhacker et al. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13:1115-1125

Hiperprolaktinemi

- Açlık prolaktin düzeylerinin erkekte 20 ng/ml, kadında 25 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır
- Yemekten 1 saat sonra yükselir. Aç karına veya yemeğin üzerinden en az 1 saat geçtikten sonra kan alınmalıdır
- Tanısı iki ölçümle konmalıdır; ağırlı kan alma yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir
- Prolaktin düzeyi 100 ng/ml civarında ise hipofiz tümörü ihtimali ciddi olarak düşünülmelidir

De Hert et al Expert Opin Drug Saf 2014; 13:605-24

Antipsikotik İlaçlar ve Prolaktin

- Antipsikotik tedavi gören hastaların yaklaşık olarak %40-50'sinde görülmekle birlikte nadiren çok yüksek düzeylere çıkar

Cookson et al. J Psychopharmacol 2012;26 (Suppl 5):42-51

- En sık hiperprolaktinemiye yol açan ikinci kuşak antipsikotikler amisulprid ve risperidon'dur
- Risperidon tedavisinde prolaktin düzeyleri kalıcı olarak yükselebilir, diğer atipisikotiklerle kalıcı yükselme seyrek görülür

Hiperprolaktineminin Tedavisi

- Serum prolaktin düzeyi ile yan etkiler her zaman bağıntılı değildir
- Semptomatik hiperprolaktinemde ilaç değişikliği veya dopamin agonistleri düşünülmelidir
- Genellikle ilaç kesildikten 3-4 gün sonra normale döner. En basit müdahale antipsikotik ilaç dozunu düşürmektir
 - Bromokriptin ile az da olsa psikotik belirtilerin alevlenmesi riski vardır
 - Belirtileri uzun süredir değişmeyen hastalarda kabergolin 0.125-0.250 mg/hafta etkili olabilir

De Hert Expert Opin Drug Saf 2014; 13:605-24

Uyku Hali

- Paliperidon dışında bütün antipsikotikler plaseboya göre daha fazla uyku haline yol açmaktadır
- Uyku hali için eşik olup olmadığı bilinmiyor
- Ketiyapin XR dışında çok az çalışmada farklı sabit doz kullanıldığında doz ilişkisini tespit etmek zor
- Farklı klinik durumlarda eşik farklı
- Doza bağlılık doğrusal değil, tavan etkisi var
- Gözlemler antipsikotiklerin bu etkisine tolerans geliştiği yolunda: Ortalama süre (ortanca) olanzapin için 15, risperidon için 3, haloperidol için 22.5 gün

Fang et al CNS Drugs 2016;30:845-67

Tavsiyeler

- İlacın uyanıklık-uyku döngüsü üzerindeki etkisi kadar hastanın “ doğal” uyanıklık-uyku örüntüsüne de bağlıdır
- İyi gece uykusu gündüz uyku halini azaltır
- Düzenli uyku alışkanlıkları; alkol, nikotin ve kafeinden kaçınmak veya azaltmak, özellikle ikindiden sonra, yatma saatine yakın gevşeme talimleri, gündüz kestirmekten kaçınmak.
- Uyku halinin zamanla azalacağına ilişkin teminat verilmelidir

Modafinil

- En çok kullanılan ilaç modafinildir
- Yakın tarihlerde yayımlanan bir meta-analizde negatif belirtiler üzerinde küçük etkisi olduğu, diğer belirti boyutları üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır
- Biliş, yorgunluk, gün boyu uyuşukluk üzerinde etkisi plasebodan farklı bulunmamıştır

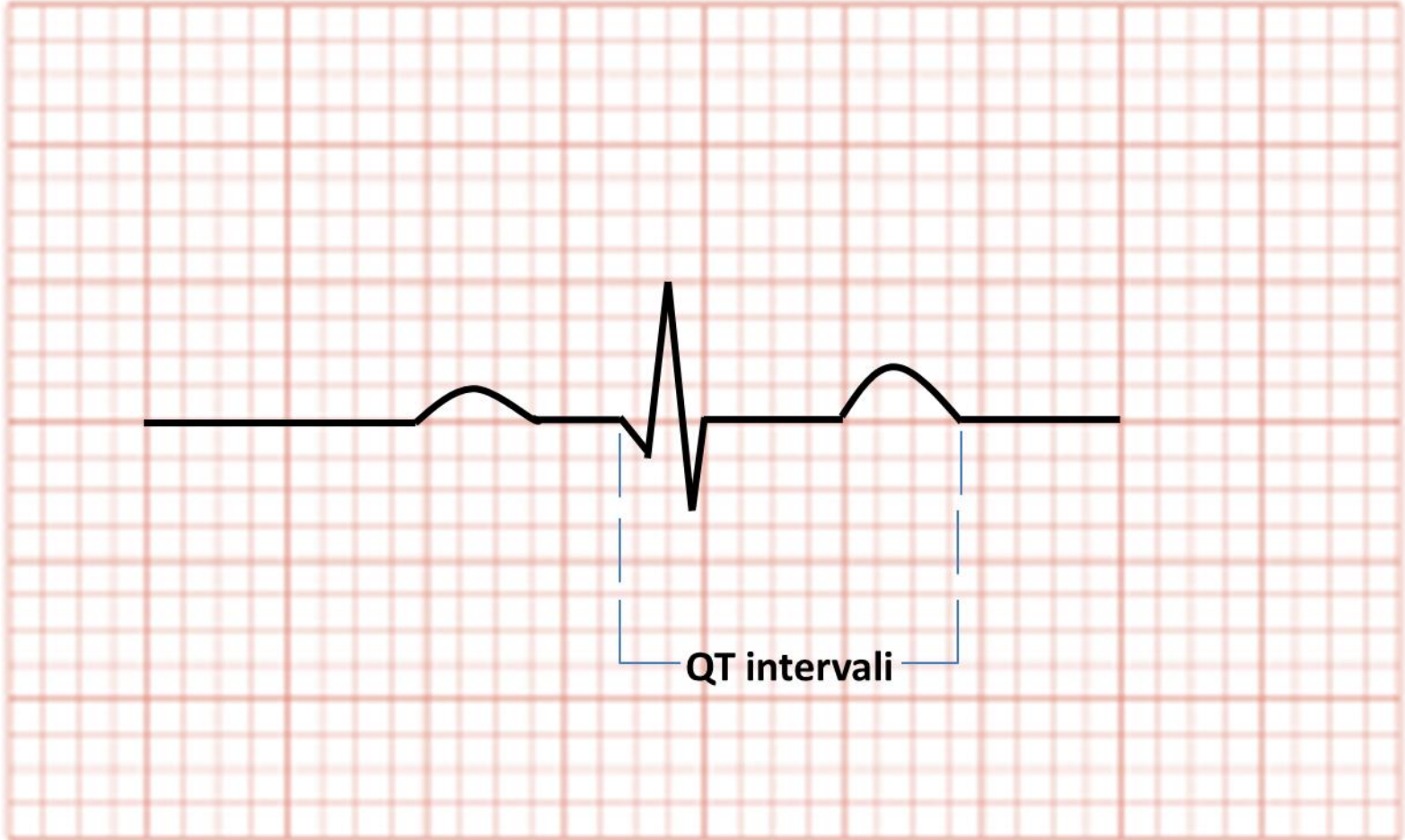
Andrade et al. J Psychiatr Res. 2015;60:14–21

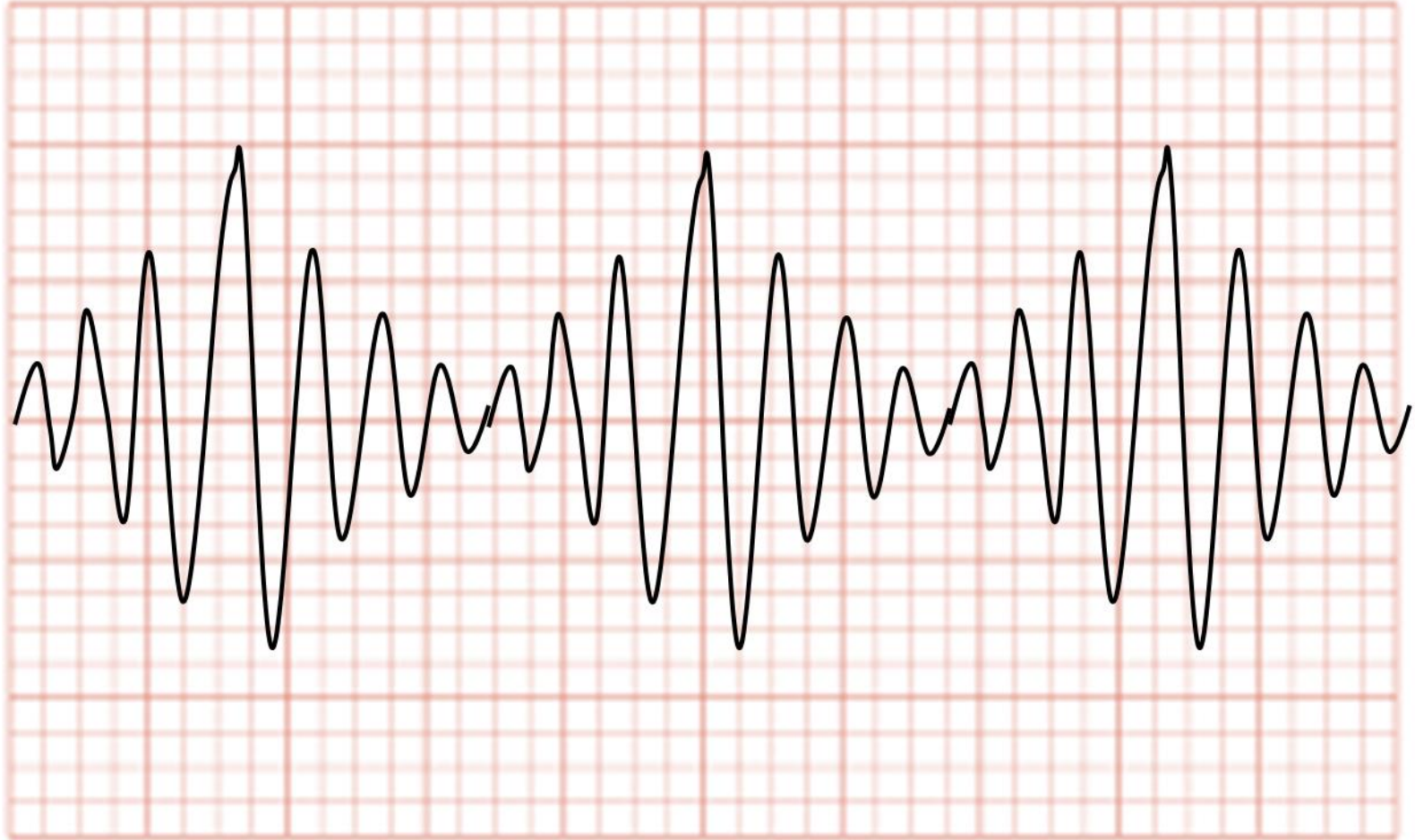
QT Mesafesi

- Herkes tarafından kabul edilmiş bir üst sınırı yok, 440 milisaniyenin (ms) altı kesin olarak normal
- Erkekler için 440-460 ms, kadınlar için 440-470 ms sınırdaki kabul edilir
- QTc mesafesinin 500 ms'nin üzerinde olması torsades de pointes olarak adlandırılan polimorf ventrikül aritmisinin için risk oluşturur

QTc Mesafesinin Hesaplanması

- QT mesafesinin hesaplanacağı EKG'ler hasta asgari 2 dakika dinlendikten sonra çekilmelidir
- İstirahat şartlarında çekilmeyen EKG'ler önceki kalp hızından etkilendiği için QT mesafesi yanlış hesaplanır
- Bazett formülüne göre QTc en uzun QT mesafesinin, RR aralığının kareköküne bölünmesiyle elde edilir
- Seksenin üzerinde kalp hızında fazla düzelterek QT mesafesini olduğundan daha uzun gösterdiği bilinmektedir





Tablo 5. Antipsikotik ilaçlara bağlı kardiyovasküler, cinsel ve diğer yan etkiler

+

Yan etki	Antipsikotik ilaç									
	Haloperidol	Amisulprid	Aripirazol	Ketiyapin	Klozapin	Olanzapin	Paliperidon	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon
QT uzaması	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	++
Kabızlık	+	++	0	+	+++	++	++	++	+	0
Hipotansiyon	++	0	+	++	(+)	(+)	++	++	(+)	0
Agranülositoz	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Prolaktin yüksekliği	+++	+++	0	(+)	0	(+)	++	++	(+)	0
Galaktore	++	++	0	0	0	+	++	++	(+)	0
Adet düzensizliği	++	++	0	(+)	0	+	++	++	(+)	(+)

0= risk yok; (+) = nadiren, plasebodan farksız; + =seyrek (%1'den az); ++ =bazen (%10'dan az); +++ =sık (>%10); ? = veri yok

Kaynak. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 2012; 13(5):318-78'dan değiştirilerek

Ani Kalp Ölümü

- Antipsikotiklere bağlı ani kardiyak ölüm klozapine bağlı agarnülositoza bağlı ölümün 10 katıdır
Schneeweiss and Aborn N Engl J Med 2009;360:294

Ortostatik Hipotansiyon

- Ortostatik hipotansiyon
- Oturur veya yatar konumdan ayağa kalkınca. sistolik kan basıncının ≥ 20 mm Hg, diyastolik kan basıncının ≥ 10 mm Hg'dan daha fazla düşmesi
- 4-6 haftada tolerans gelişir
 - Doz yavaş artırılmalı
 - Yavaş doğrulmak
 - Bol sıvı içmek, yeterli tuz almak
 - Destekleyici çorap

Akatizi

- İkinci kuşak antipsikotiklerle distoni daha az. Akatizi için böyle değil.
- CATIE çalışmasında kronik şizofreni hastalarında prefenazin ile olanzapin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidon arasında akut akatizi bakımından fark bulunmamıştır (%26-35)
Lieberman et al. New Eng J Med 2005;353: 1209-23
- Sıklık: risperidon, ziprasidon, aripiprazol > olanzapin > ketiyapin ve klozapin

Akatizinin Tedavisi

- **Propranolole tolerans düşük(ortostatik hipotansiyon ve bradikardi. 40-80 mg/gün**
- **Antikolinergikler parkinsonizm varsa etkili olabilir**
Barnes & McPhillips Br J Psychiatry 1999;174(suppl 38):34-43
- **Kas içine biperiden plasebodan farklı bulunmamıştır**
Baksak et al. J Clin Psychopharmacol 2007;27:289-94
- **Benzodiyazepinler muhtemelen özgül olmayan anksiyolitik ve yatıştırıcı etkileriyle yararlı olur**

Akatizi: Yeni Tedavi Seçenekleri

- **Düşük doz mirtazepin (15 mg/gün)**
 - Kilo alma, agranülositoz
- **Mianserin (15 mg/gün)**
- **Siproheptadin (8-16 mg/gün)**
- **Pizotifen, trazodon**
- **Amantadin (100 mg/gün)**
- **Klonidin < 0.15 mg/gün**

Benzodiyazepinlerle İlgili Uyarı

- **Benzodiyazepinler şizofreni hastalarında tek başına veya antipsikotiklerle birlikte mortalite riskini artırıyor**

Fontanella et al. J Clin Psychiatry 2016 ,77:661-7

- **İsveç Ulusal Kayıtlarına göre 16-65 yaşlarındaki şizofreni hastalarında benzodiyazepin kullanılmasına bağlı ölüm oranında % 74 artış**

Tiihonen et al. Am J Psychiatry 2016 173,600-6

Ekstrapiramidal Belirtileri İzleme Sıklığı

- **Antipsikotik başlanan hastalar EPS için ilaç dozu sabit olana kadar haftada muayene edilmelidir**
- **Doz artışından 2 hafta sonra tekrar görülmelidir**
- **Akut EPS gözlenirken geç diskinezi/distoni için yüz, ağız, çene ve ekstremiteler muayene edilmelidir**

Klozapinle Sık Görülen Diğer Yan Etkiler

Klozapine Bağlı Agranülositoz

- Agranülositoz sıklığı yaklaşık %1
Alvir et al New Eng J Med1993;329:162-167
- Klozapine bağlı agranülositoz ilk 6. hafta ile 18. hafta arasında gelişir
- Agranülositoz için izleme ölümleri 10 kat azaltmıştır.

Citrome et al. Clin Scizophr Relat Psychoses Fall 2016

- Mutlak nötrofil sayısı gün içinde değişir. Uykudan uyandıktan 2 saat sonra ve hareketle artar. Kan örnekleri öğlenden sonraları alınmalıdır

Nötropenin Seyri

- Nötropenin seyri kestirilemiyor. Bazı vakalarda ilaç kesildikten sonra 2-8 günde düzeldiği halde ağır vakalarda daha uzun sürer

Mutlak Nötrofil Sayısına (MNS) Göre Klozapin İzleme Önerileri

MNS	Tedavi Önerileri	MNS Takibi
Normal Aralık: ($\geq 1500/\mu\text{L}$)	Tedaviye başlayın <30 gün ara verilirse önceki gibi 30 gün ara verilirse yeni hasta gibi izleyin	İlk 18 hafta, haftada bir Daha sonra 4 haftada bir
Hafif Nötropeni: (1000-1499/ μL)	Tedaviye devam edin	MNS $\geq 1500/\mu\text{L}$ olana kadar haftada 3 Daha sonra en son bırakılan aralık
Orta Dercede Nötropeni: (500-999/ μL)	Tedaviyi kesin Hematolojiye danışın MNS $\geq 1000/\mu\text{L}$ olunca yeniden başlayın	MNS $\geq 1000/\mu\text{L}$ olana kadar her gün, ≥ 1500 olana kadar haftada 3 defa, daha sonra haftada bir 4 hafta Daha sonra normal ileme sıklığı
Ağır nötropeni: ($< 500 /\mu\text{L}$)	Tedaviyi kesin Hematolojiye danışın Ancak, umulan yarar riskten fazlaysa yeniden deneyin	MNS $\geq 1000/\mu\text{L}$ olana kadar her gün, ≥ 1500 olana kadar haftada 3 defa Tekrar başlanacaksa yeni hasta gibi

Citrome et al. Clin Scizophr Relat Psychoses Fall 2016'dan değiştirilerek ■

Nöbet

- Klorpromazinin keşfinden bu yana antipsikotiklerin nöbet eşiğini düşürdüğü bilinir
- Nöbet eşiğini en çok düşüren ikinci kuşak ilaç klozapin
- Klozapin kullanan hastalarda 3.8 yılda jeneralize tonik-klonik nöbet sıklığı %10 bulunmuştur
Devinsky et al. Neurology 1991; 41:369-371
- Klozapin ile benzer kimyasal yapıdaki olanzapin ve ketiyapin de nöbet eşiğini düşürmektedir

Klozapine Bağlı Nöbetler

- Kesin bir eşik yok. 300 mg/gün üzerinde EEG bozuklukları görülüyor
- 600 mg/gün üzeri geleneksel olarak nöbet riski bakımından klinik kesme noktası kabul edilir
- Serum konsantrasyonu 1000 ng/mL üzeri nöbet, konfüzyon, delirium riski artar
- Hızlı doz artırımı daha sonra gösterilememiş. Solunum baskılanması gibi etkiden kaçınmak için yavaş artırmalı
- İlaç etkileşmeleri: Eritromisin, haloperidol, lityum; siprofloksasin ve fluvoksamin (CYP1A2)
- Sigarayı bırakma (serum klozapin derişimine %50 artış)

Klozapin Tedavisinde Görülen Nöbet Türleri

- **Tonik-klonik nöbet (en yaygın)**
- **Miyoklonik/atonik (genellikle ilk ağız ve yüzde)**
- **Basit veya karmaşık kısmi nöbetler (görme ve işitme varsanıları)**
- **Absans**

Klozapine Bağlı Nöbetlerin Tedavisi

- **Nöbet geçiren hastada klozapin 24 saat müddetle kesilmeli**
- **Sonra nöbete yola açan dozun yarısı başlanmalı**
- **Muhtemelen valproat 500 mg birlikte**

Klozapine Bağlı Nöbetlerin Tedavisinde Kullanılan Antiepileptik İlaçlar

- **Valproat psikotik ve affektif belirtiler üzerinde etkili olabilir, hastaların tamamında koruyucu değil.**
 - **Hepatotoksisite**
 - **Agranulositoz riski?**
 - **Miyokardit riski ?**
 - **Kilo**
 - **Trombositopeni**
- **Gabapentin geleneksel olarak ilk tercih edilen ilaç değil**
- **Lamotrijin kilo için nispeten nötral klozapin met etkilemez. Alkol tüketimi azaltabilir.**
- **Topiramamat (200 mg/gün) bilişsel işlevleri kötüleştirebilir**

Klozapine Bağlı Miyokardit

- **Miyokardit mutata olarak ilk 6 ayda, vakaların %85-90'ında ilk 8 sekiz haftada gelişir. Üçüncü haftada tepe yapar**

Citrome et al. Clin Scizophr Relat Psychoses Fall 2016

- **Sıklık %1 civarında**

Ronaldson Acta Psychiatr Scand 2015 132: 231-240.

- **Miyokardite bağlı ölüm oranı klozapin kullanan 1000 kişide birdir**

Haas et al. Drug Safety 2007; 30:47-57

Miyokardit:Belirtiler ve Bulgular

- Göğüs ağrısı
- Nefes darlığı
- Kalp yetmezliği bulguları
- Taşikardi
- Ateş
- Viral enfeksiyon prodromuna benzeyen belirtiler
- Nabız basıncının daralması (<40 mmHg)

Klozapin Kullanan Hastaların Miyokardit Bakımından İzlenmesi

- **İlk dört hafta belirti ve bulgular**
- **Periferal eozinofili için kan sayımı**
- **C-reaktif protein, kreatin kinaz-MB, Troponin I veya T**
- **Bozukluk varsa klozapine ara verilip ekokardiyografi ve EKG istenmeli**
- **Tanı konursa tedaviye 15 gün ara verip başka bir ilaca geçmeli**

Tükürük Artışı

- **Cildin tahriş olması, iltihaplanma, uyku bozukluğu, solunum sorunları, tükürük bezlerinin ağrılı şişmesi, ağız kokusu, mahcubiyet duyma**
 - **Sakız çiğnemek**
 - **Yatarken başı kaldırmak veya yana yatmak**
 - **Yastığı havluyla kaplamak**
 - **Antikolinergik ilaçlar (biperiden)**
 - **Yatmadan önce antikolinergik etkisi olan göz damlaları (atropin veya tropikamid) gargara yapmak**

Enuresis nocturna

- **Gözlem çalışmalarında klozapin kullanan hastalarda yaklaşık olarak %20; olanzapin, ketiyapin ve risperidon kullananlarda <% 10**

Harrison-Woolrych et al. Br J Psychiatry
2011;199:140-144

Enuresis nocturna: Tedavi

- Gece dozunu bölerek vermek
- Gece diüretik maddelerden (çay, kahve, alkol) uzak durmak
- Yatağa girmeden en geç 3 saat önce sıvı almayı kesmek
- Yatmadan mesaneyi tamamen boşaltmak
- Devam ederse doz azaltmak
- Desmopressin, antikolinergikler (oksibutinin), α -1 agonistler (efedrin), amitriptilin