

Nörobilimden Kliniğe, Yeni Antipsikotikler: Bir Güncelleme

BARİLEM- 29.04.2011

Prof. Dr. Mesut ÇETİN
GATA Haydarpaşa - İstanbul

“evvelâ zarar verme”

Hippocrates M.Ö. 4.yy.

Bildirim(= *Disclosure*)

**Aşağıdaki İlaç Şirketleri ile
Araştırmacı-Konsültan-Konuşmacı olarak çalıştım:**

*Abdi İbrahim, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly,
Janssen -Cilag, Sanofi Aventis, Sanovel, Sifar, Wyeth*

Konuşma Başlıkları

- **Nörobilimden:**

- TEMEL NÖROBİLİM PERSPEKTİFİNDEN
- Klinik PSİKOFARMAKOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN

- **Klinik Verilere:**

- Şizofrenide Yeni Antipsikotikler (YAP)
- Bipolar ve Diğer Ruhsal Bozukluklarda YAP
- İlaç Etkileşmeleri
- Yan Etkiler

Psikofarmakolojide Araştırmalardan Kliniğe:

Son 60 yılın bilançosu:

1-TEMEL NÖROBİLİM PERSPEKTİFİNDEN

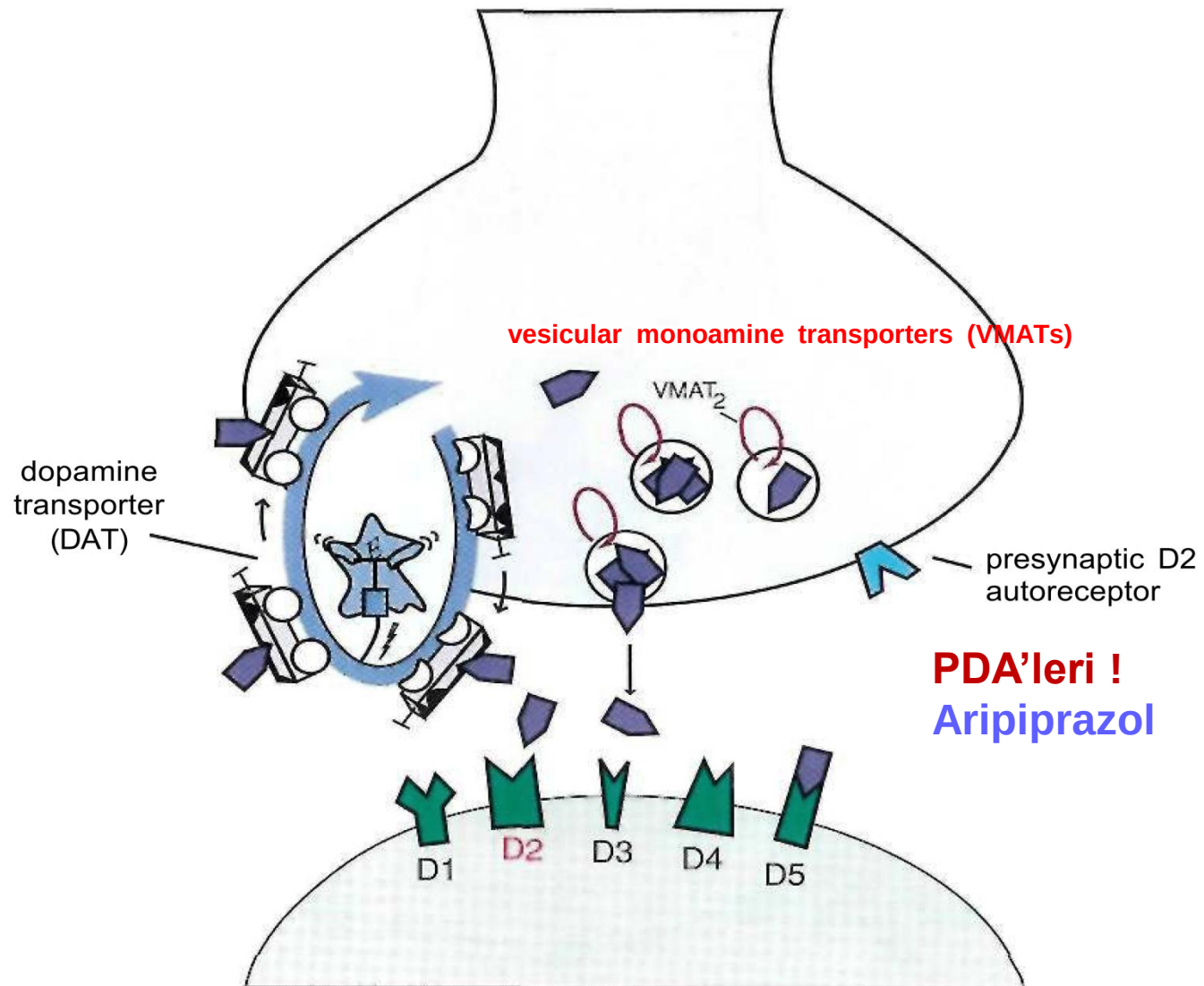
2- Klinik PSİKOFARMAKOLOJİ PERSPEKTİFİNDEN

Psikofarmakolojide Araştırmalardan Kliniğe:

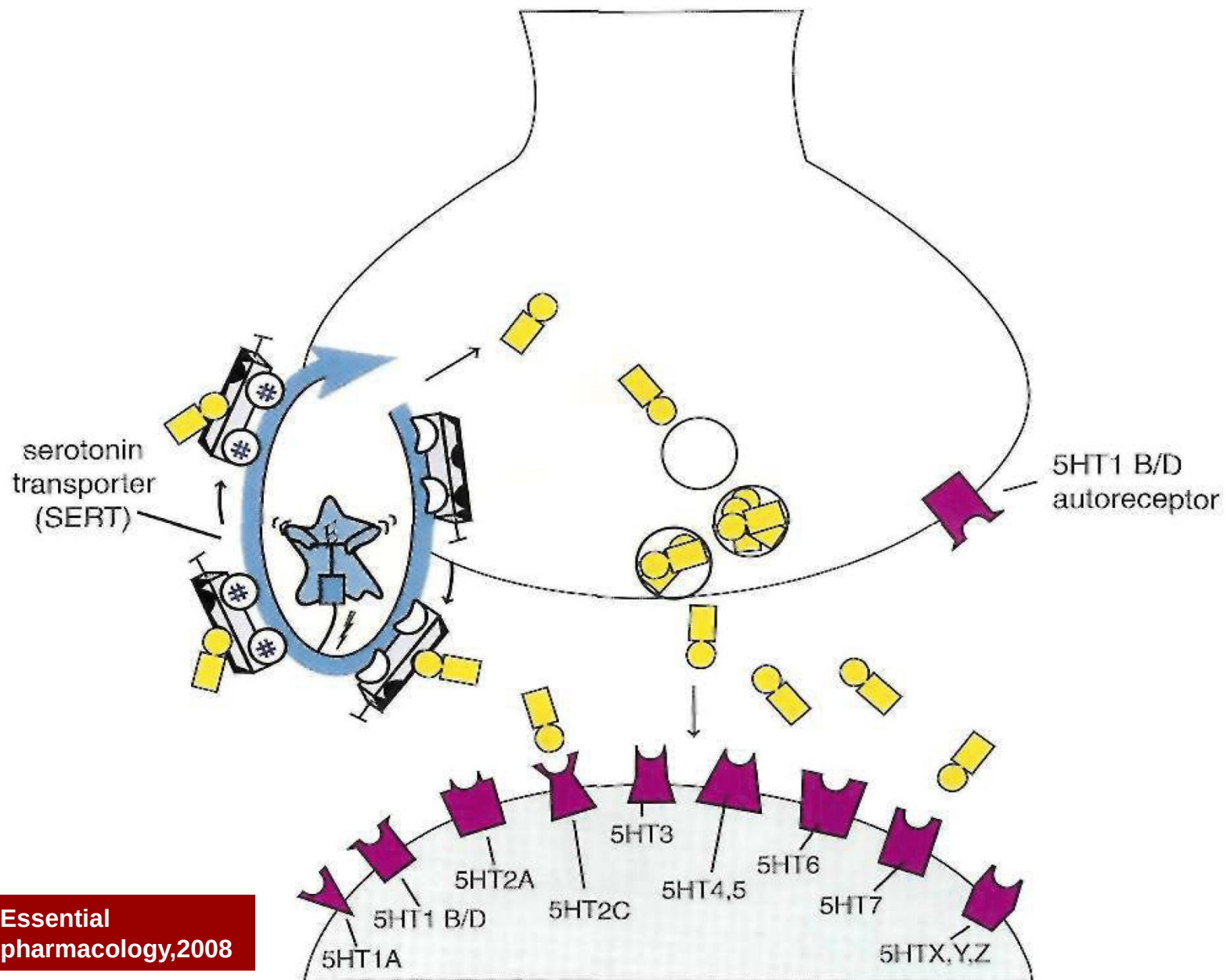
Son 60 yılın bilançosu:

***TEMEL NÖROBİLİM
PERSPEKTİFİNDEN***

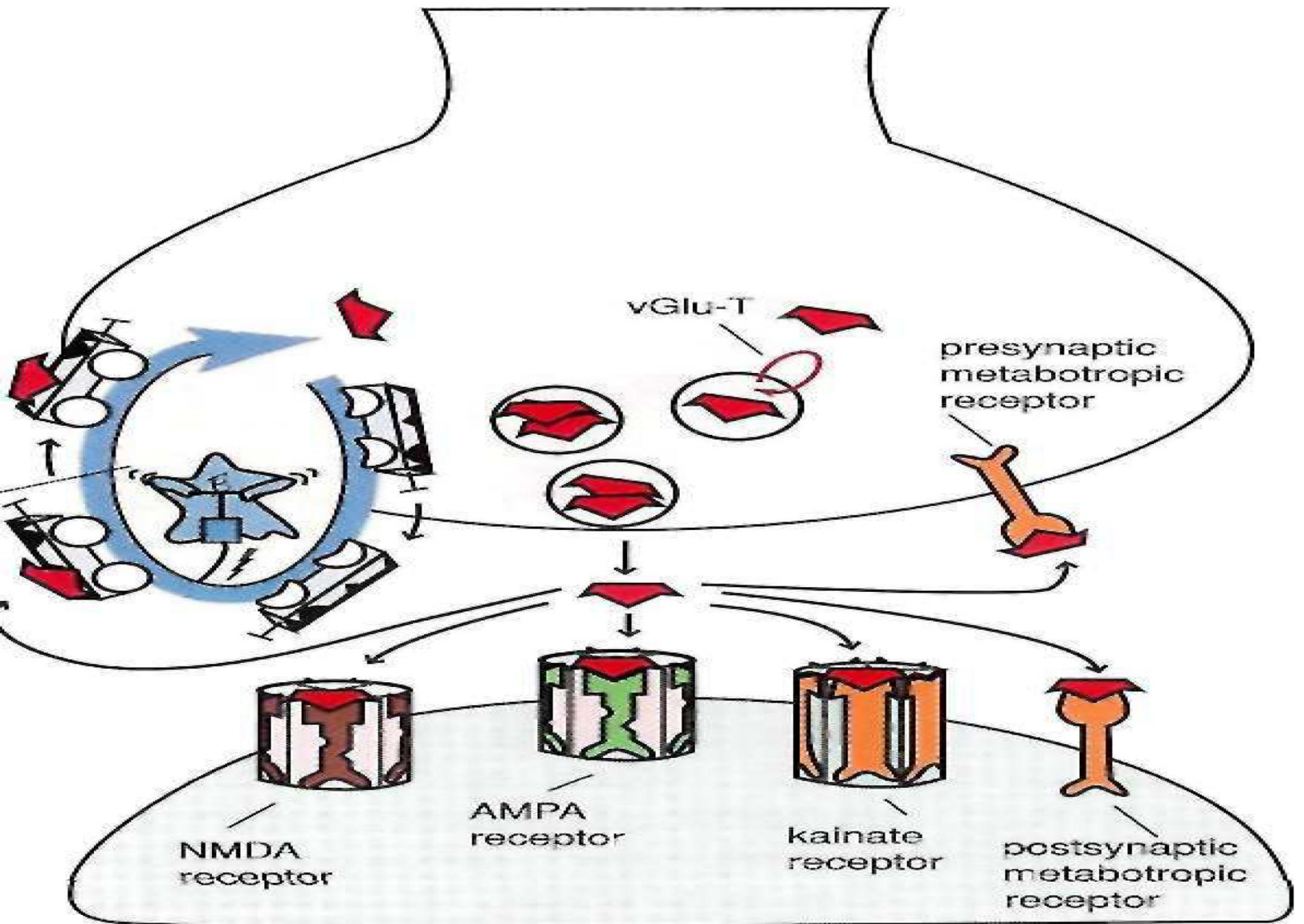
Dopamine Receptors



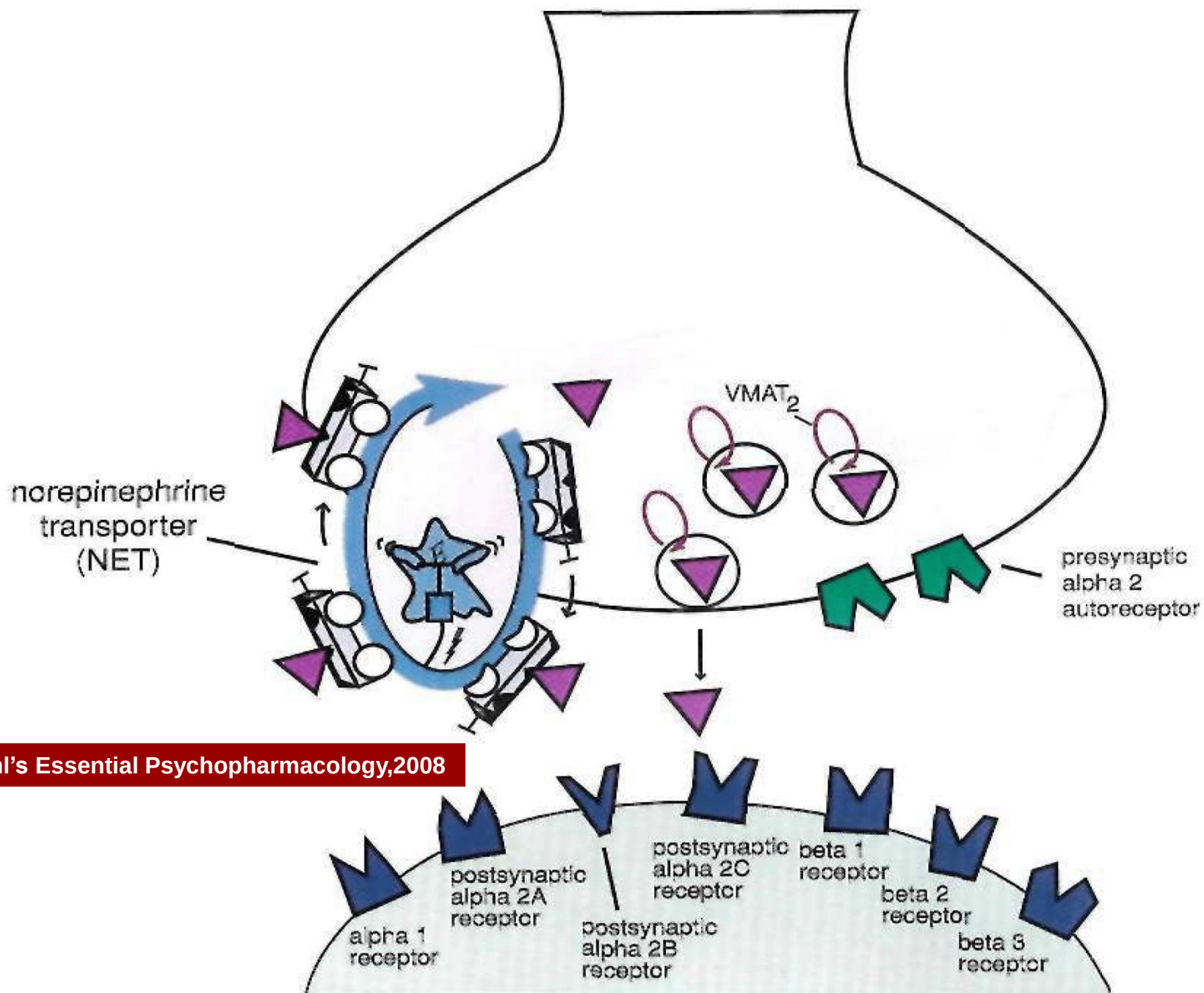
Serotonin Receptors



Glutamate Receptors

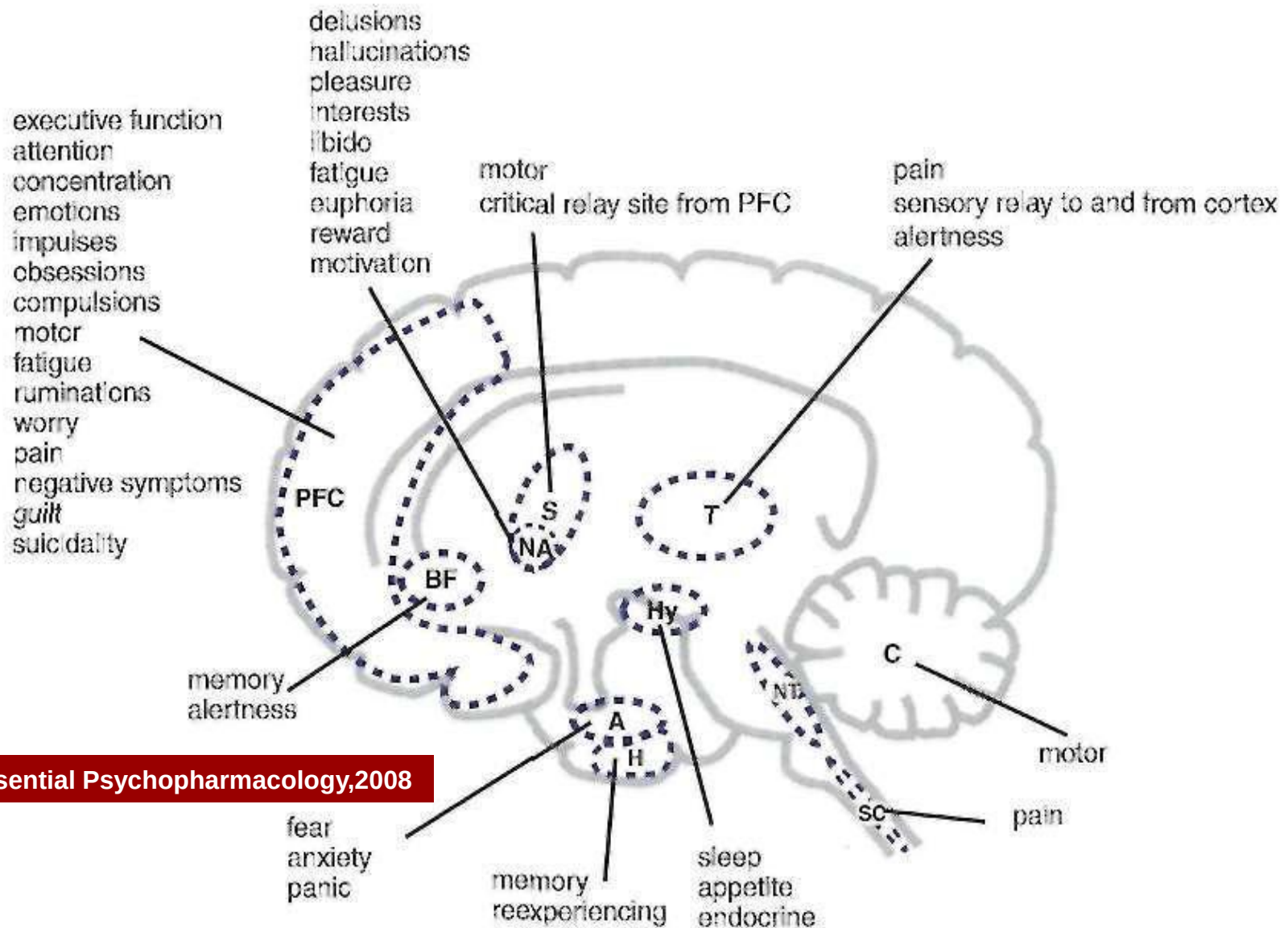


Norepinephrine Receptors

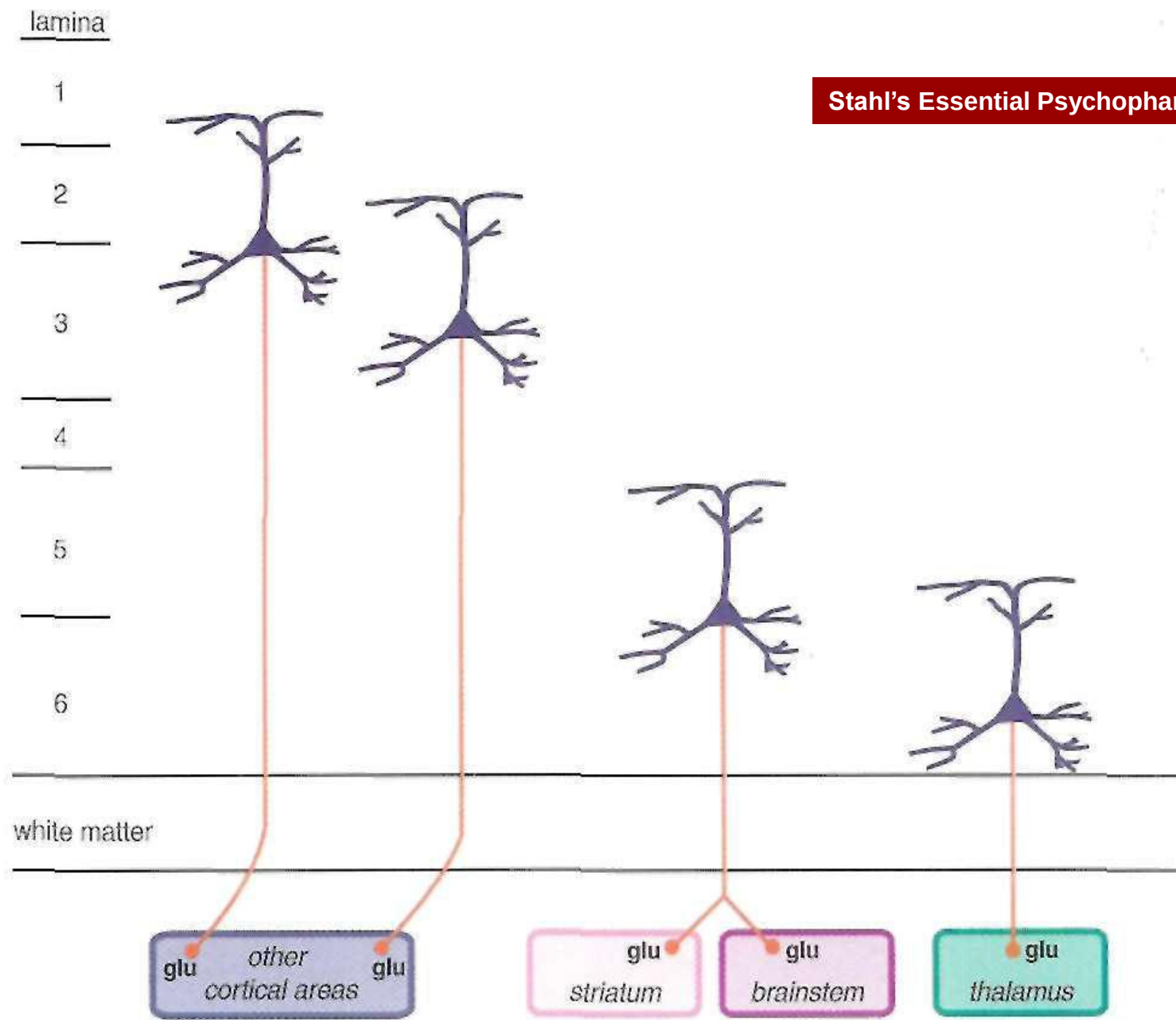


Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008

Some Key Behaviors Hypothetically Linked to Specific Brain Regions

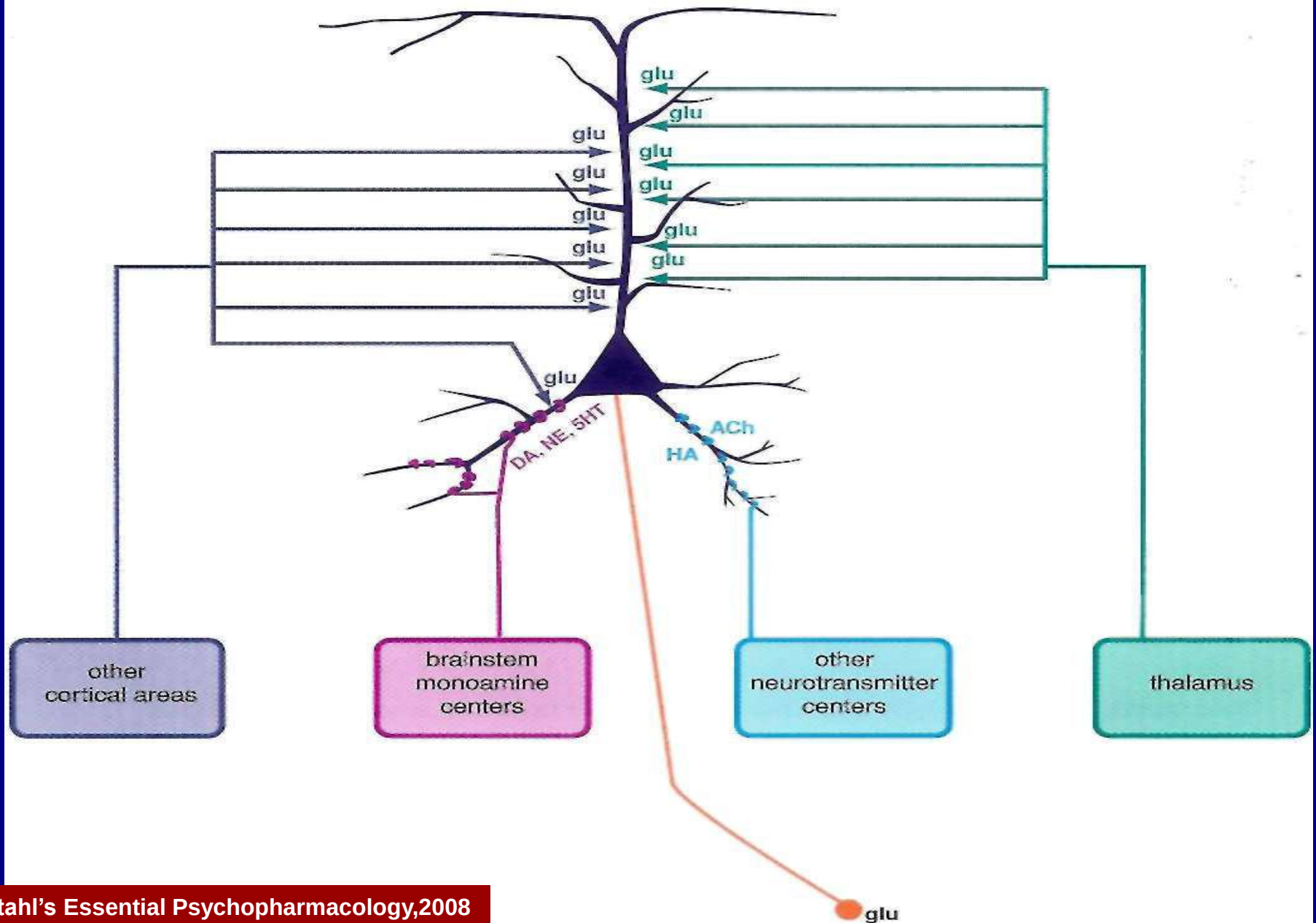


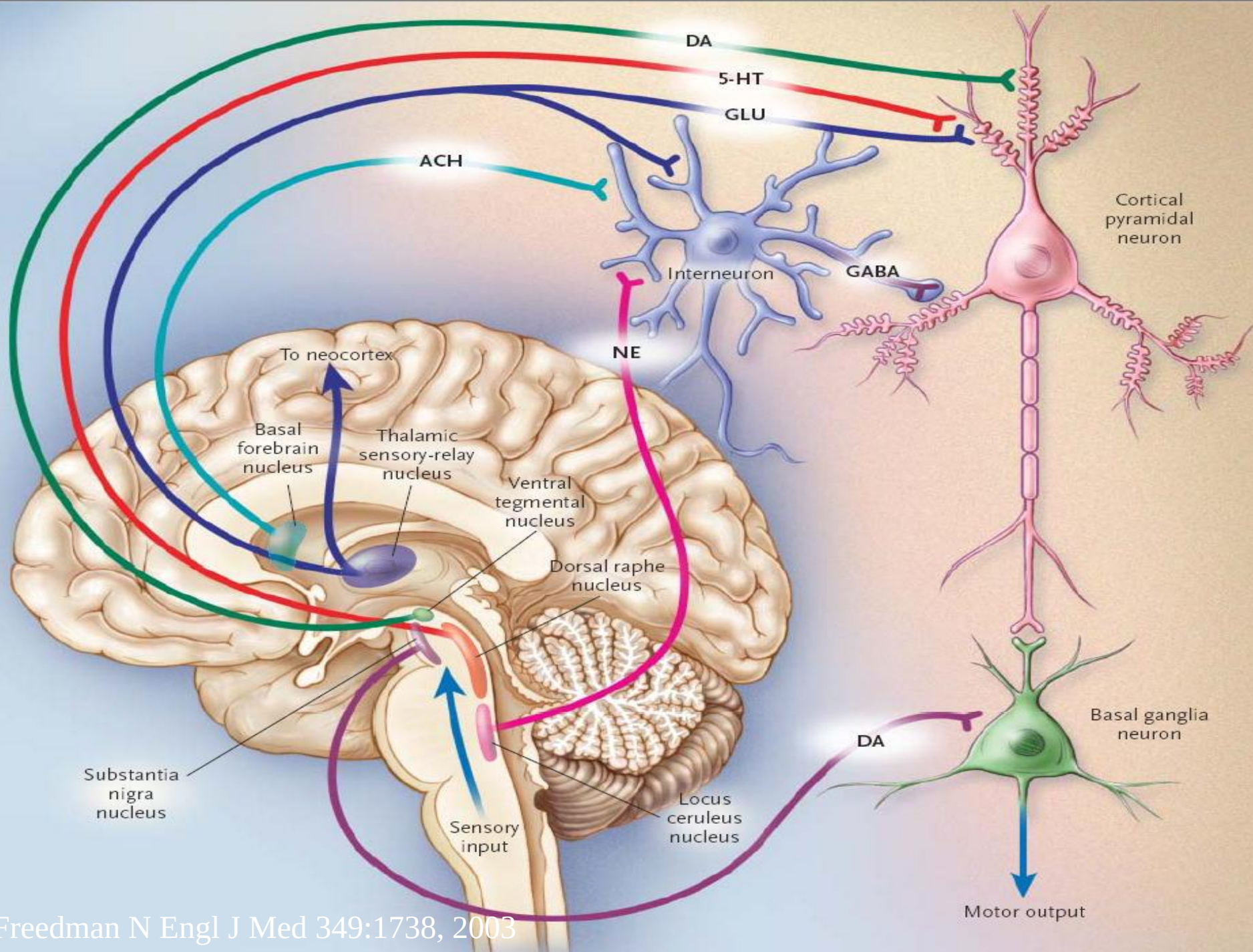
Output from Cortical Pyramidal Neurons



Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008

Input to Cortical Pyramidal Neurons





Frontal Lob

Prefrontal korteks (PFK)
üst düzey bilişsel
işlevlerin bütünleştirildiği
ve eyleme geçirildiği beyin
bölgesidir.

3 bölgesi vardır:

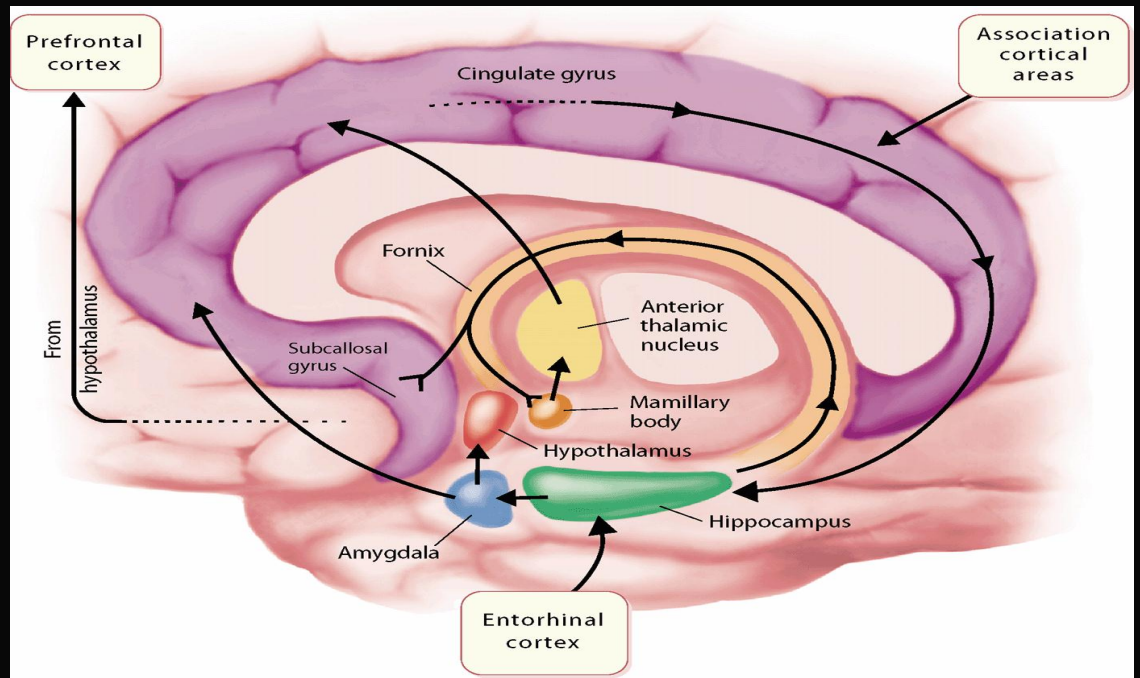
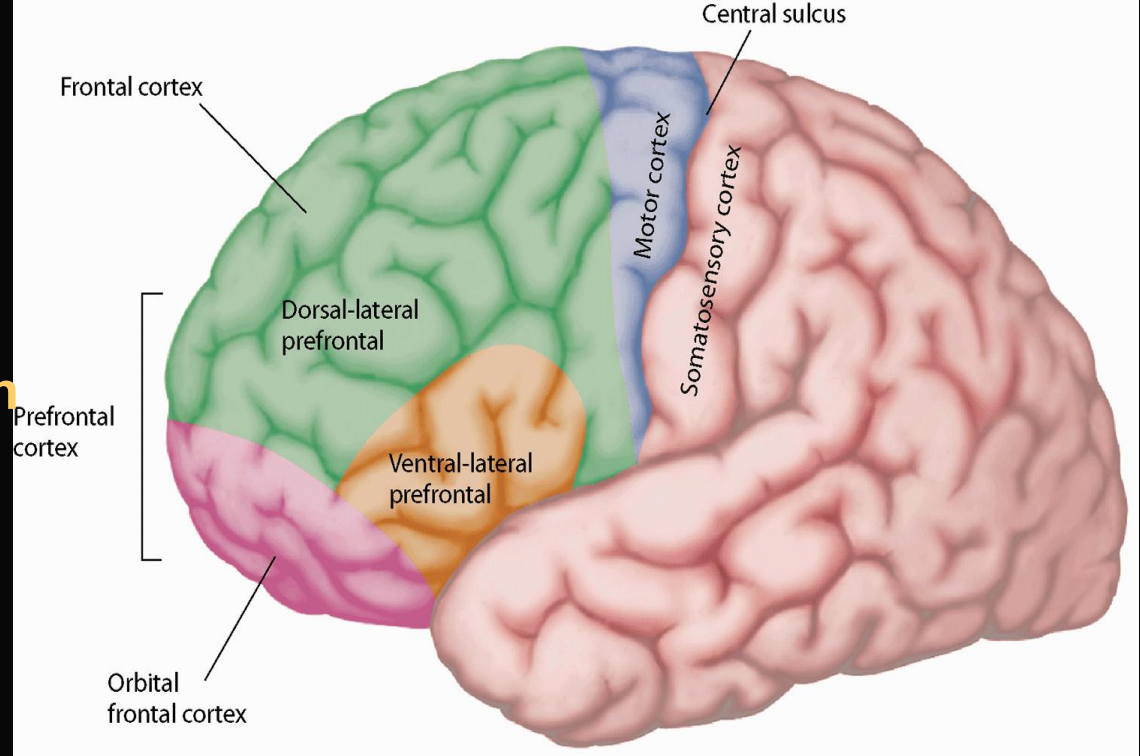
**1-DLPFK (dorsolateral
prefrontal korteks)**

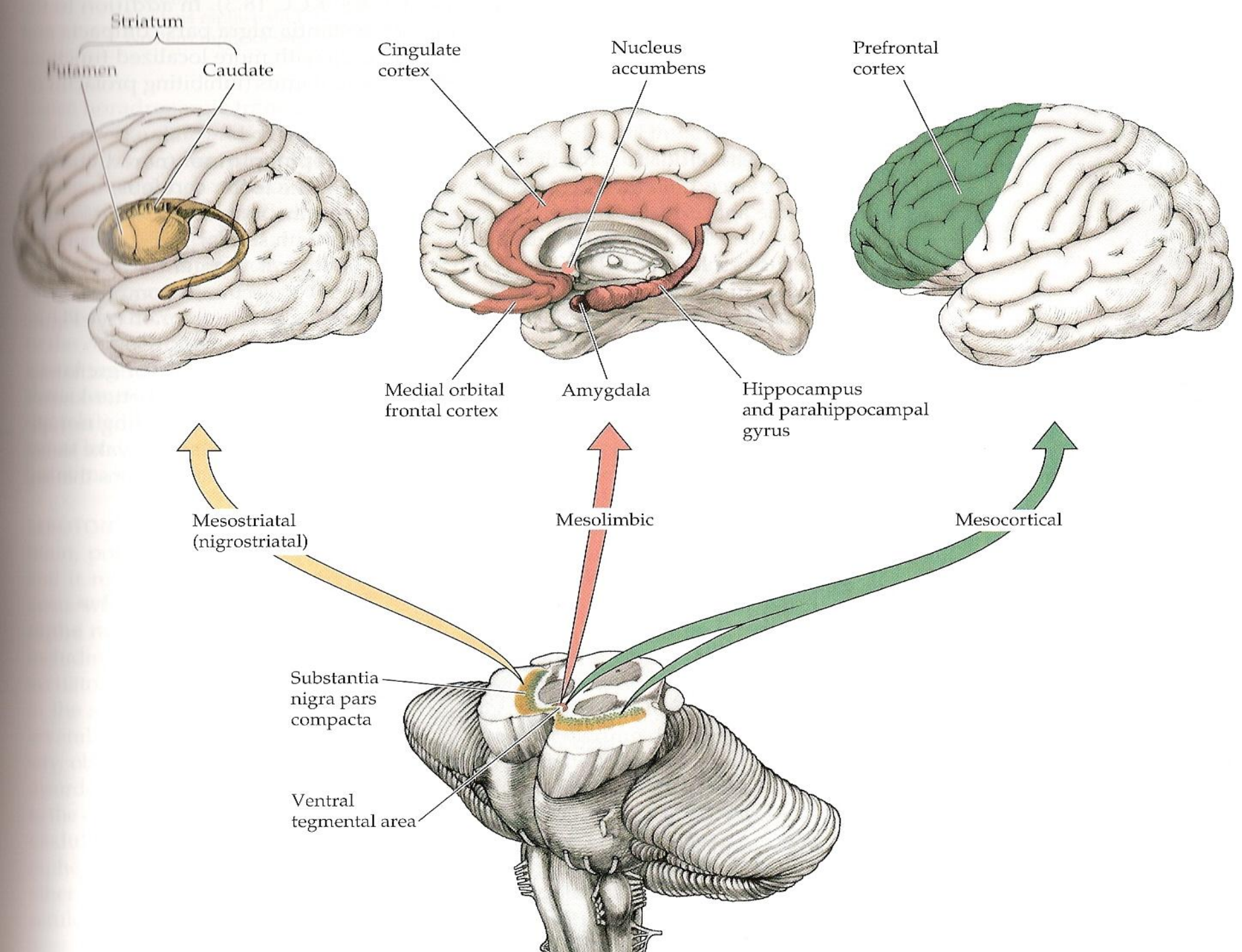
Yürütücü işlevlerden
sorumludur

**2-Orbitofrontal korteks
(OFK)**

: dürtü ve duyguların
düzenlenmesinde rol alır.

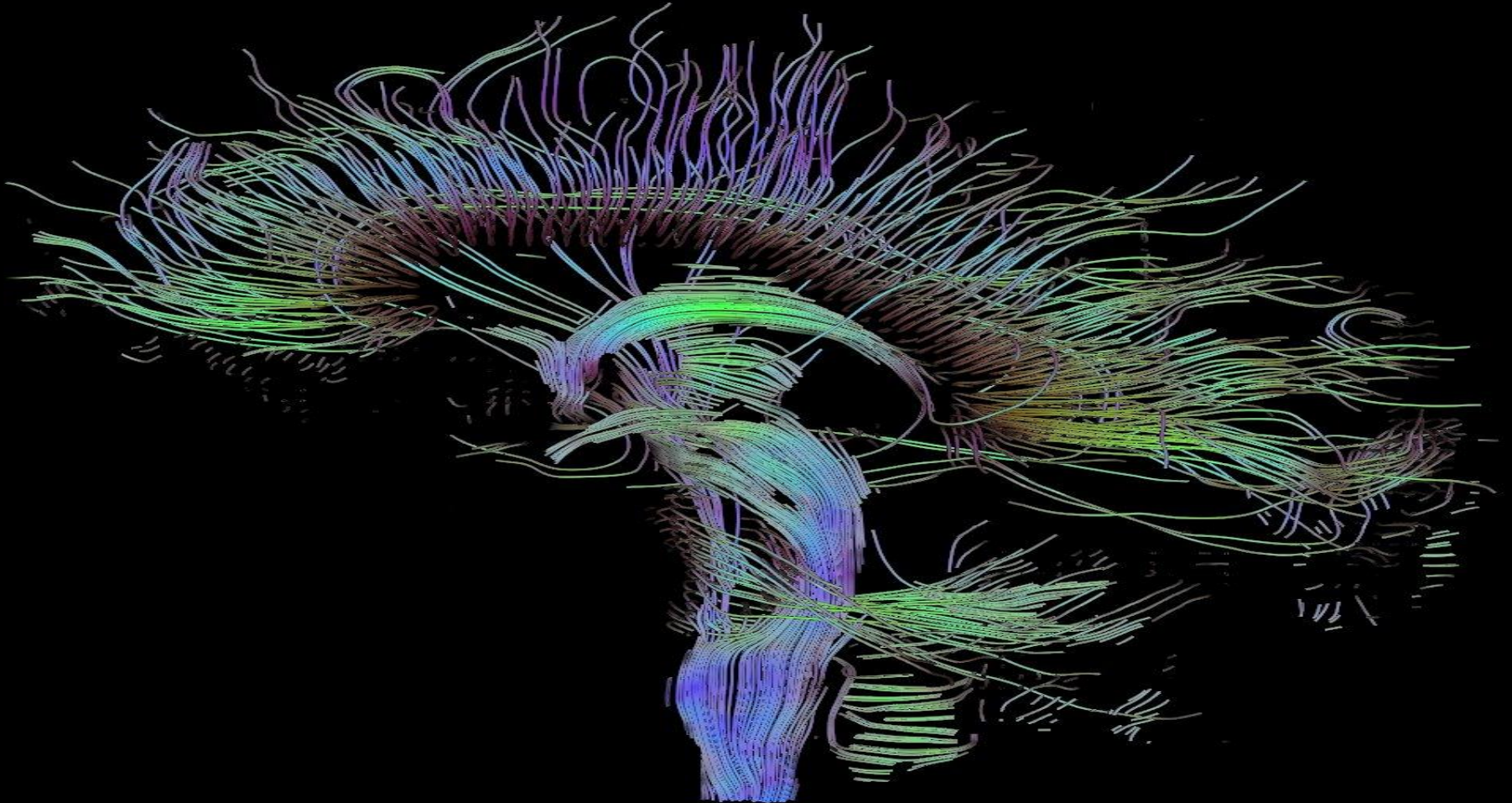
3-Anterior singulat: dikkat,
motivasyon, bellek gibi
süreçlerde rol alan
bölgelerden oluşmaktadır.





Diffusion tensor imaging (DTI)

difüzyon tensor görüntüleme



Türkiye Psikiyatri Derneği
46. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

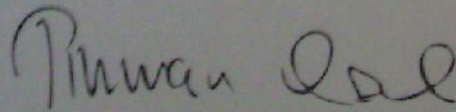
05 - 09 Ekim 2010 Swissôtel Grand Efes İzmir

TÜRKİYE PSİKİYATRİ DERNEĞİ

SÖZEL BİLDİRİ BİRİNCİLİK ÖDÜLÜ

Antipsikotik İlaç Tedavisi Almamış İlk Atak Şizofreni Hastalarında
Korpus Kallozum'da Azalmış Fraksiyonel Anizotropi

Erdal Pan; Ayhan Algül; Cengiz Başoğlu; Servet Ebrinç;
Aykut Aytekin; Mesut Çetin; Samet Köse

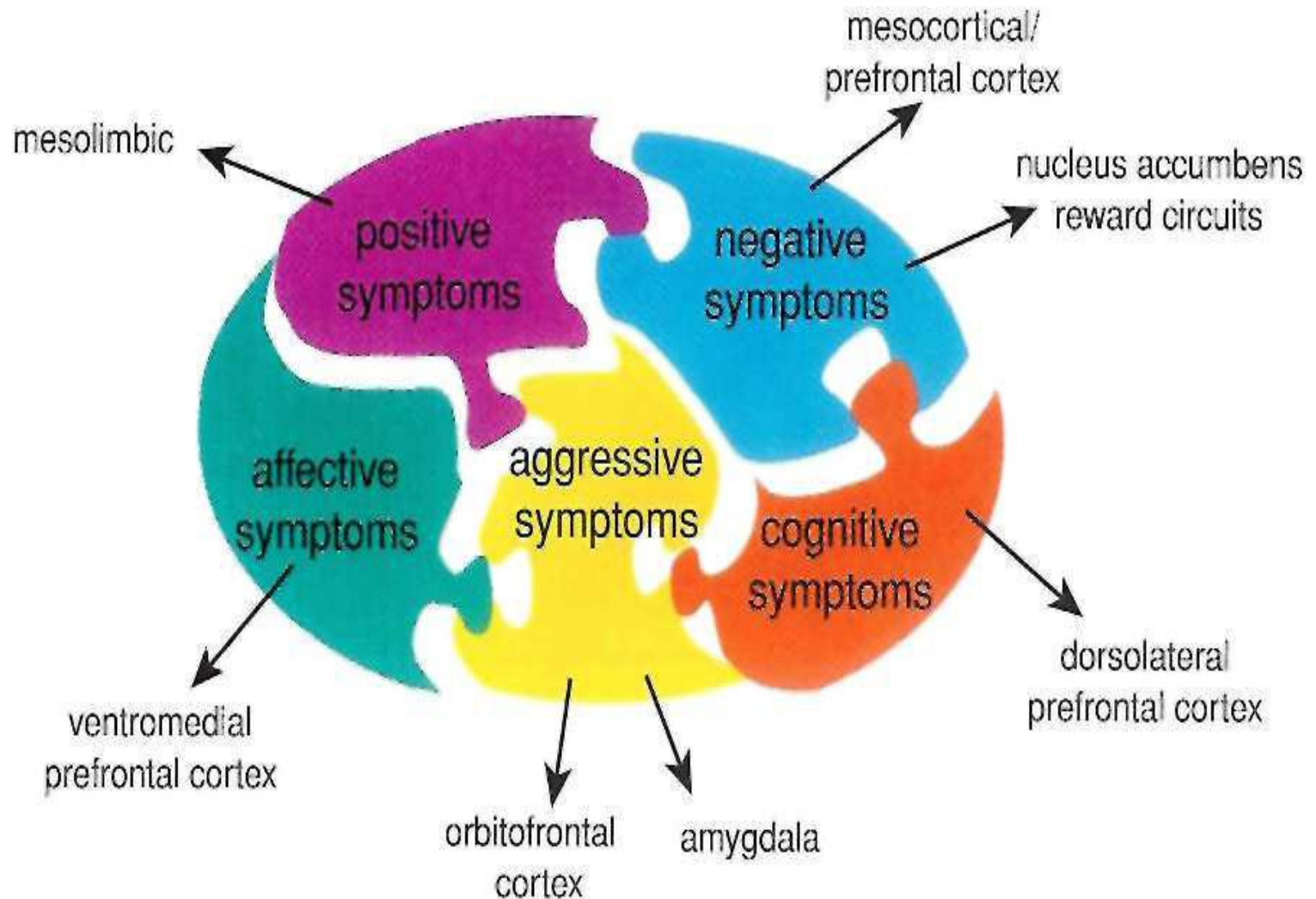


E. Timuçin Oral
TPD BTDK Başkanı



Doğan Yeşilbursa
TPD Genel Başkanı

Match Each Symptom to Hypothetically Malfunctioning Brain Circuits



Psikofarmakolojide Araştırmalardan Kliniğe:

Son 60 yılın bilançosu:

*PSİKOFARMAKOLOJİ
PERSPEKTİFİNDEN*

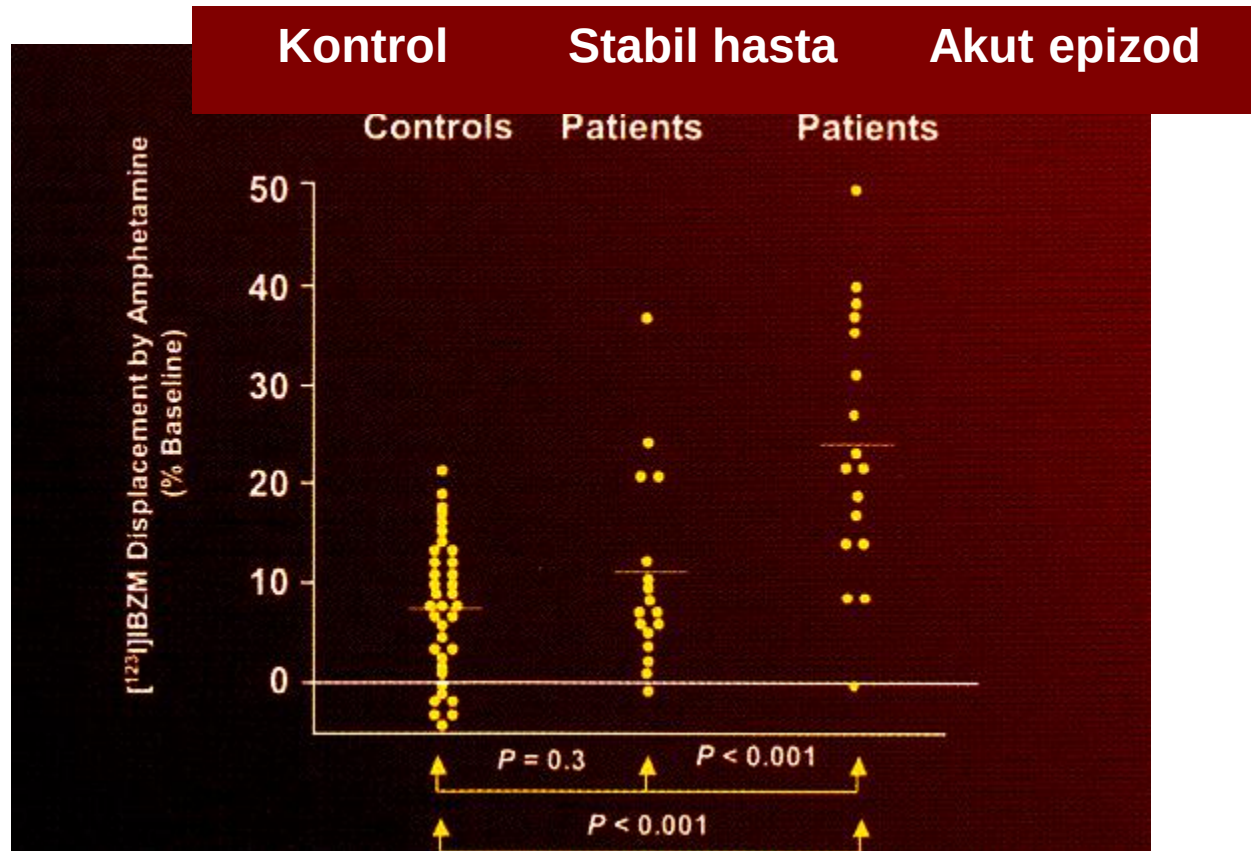
**Şizofrenide çeşitli nörotransmitterlerin rolü olmasına rağmen,
ortak final yol “*dopaminerjik düzensizliktir*”**



Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler

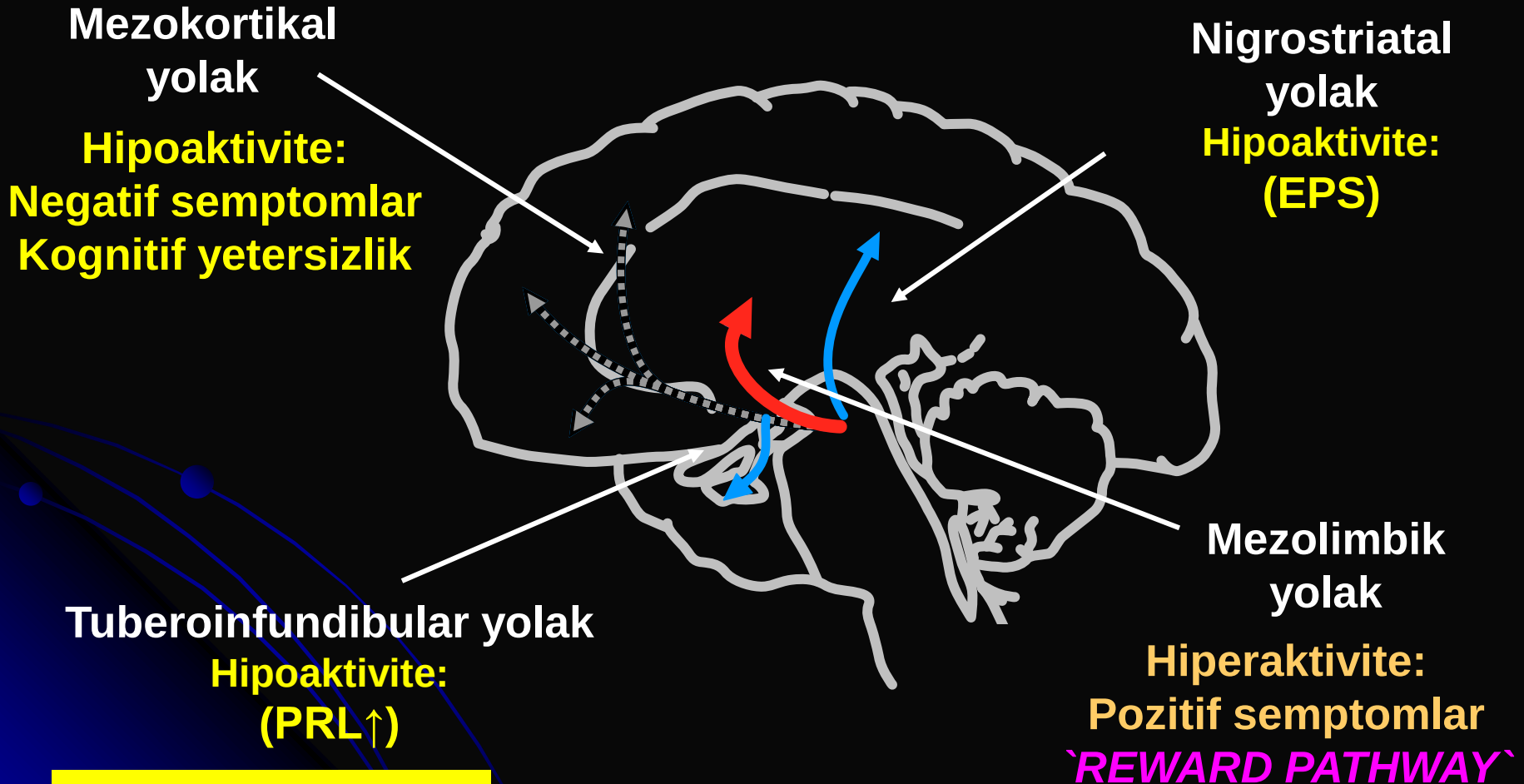
Dopamin Hipotezi

Dopamin ve şizofreni



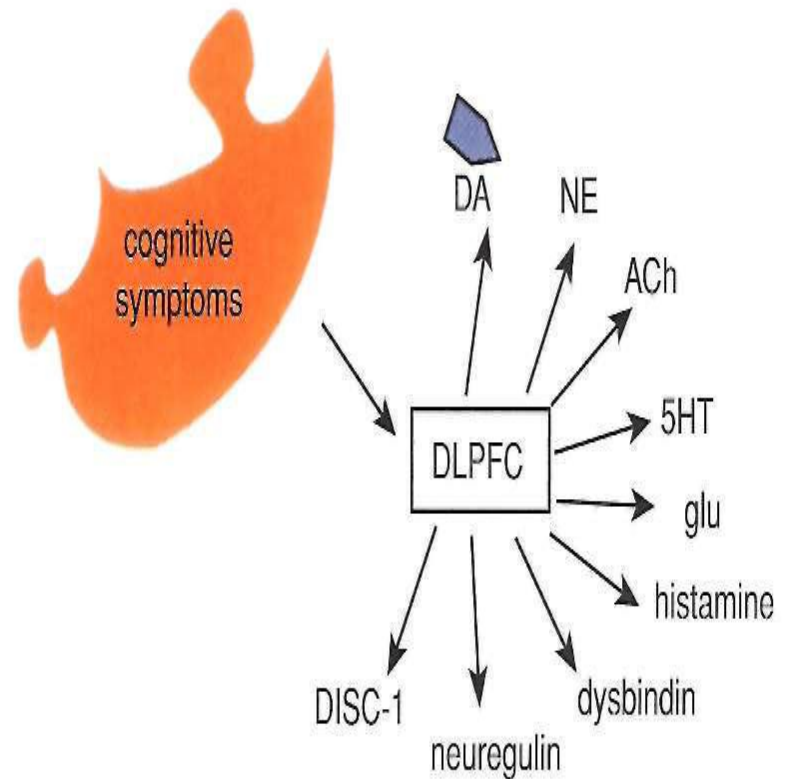
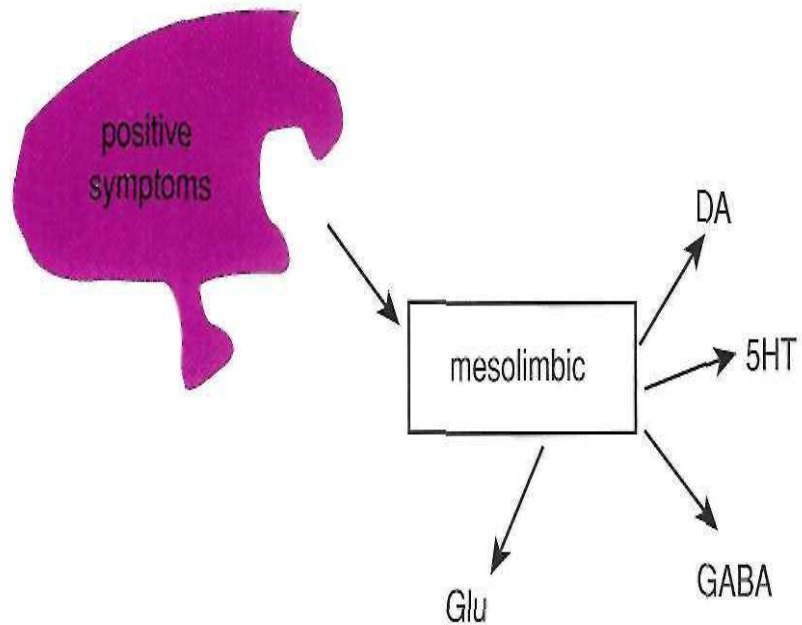
Şizofreninin Dopamin Hipotezi

Arvid Carlsson Nobel Tıp Ödülü 2000 sahibi

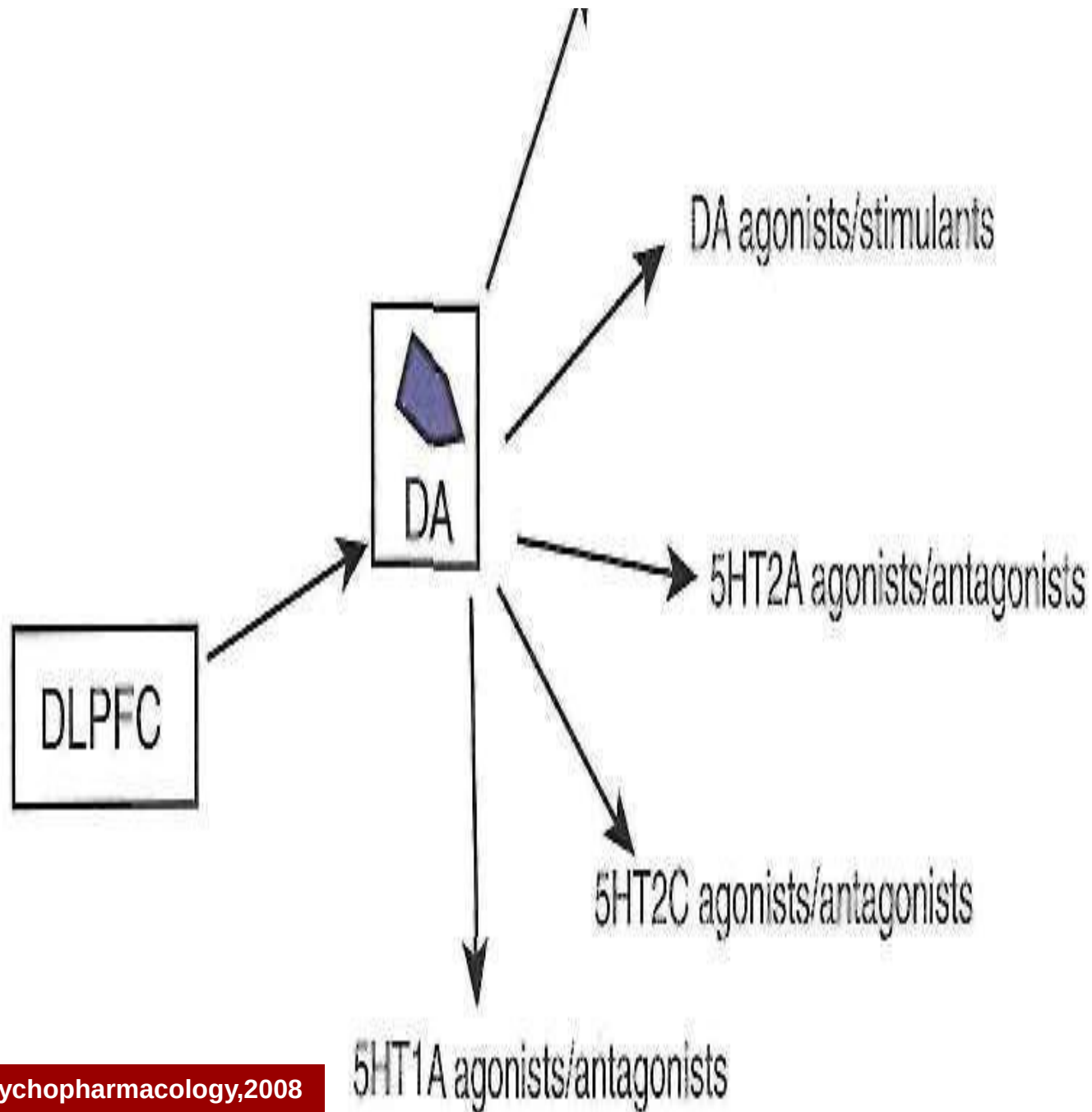


Inoue A, Nakata Y. 2001
Carlsson A, 2002

Positive Symptoms: Consider Neurotransmitters and Other Molecules That Regulate Relevant Brain Circuits



DA antagonists/partial agonists



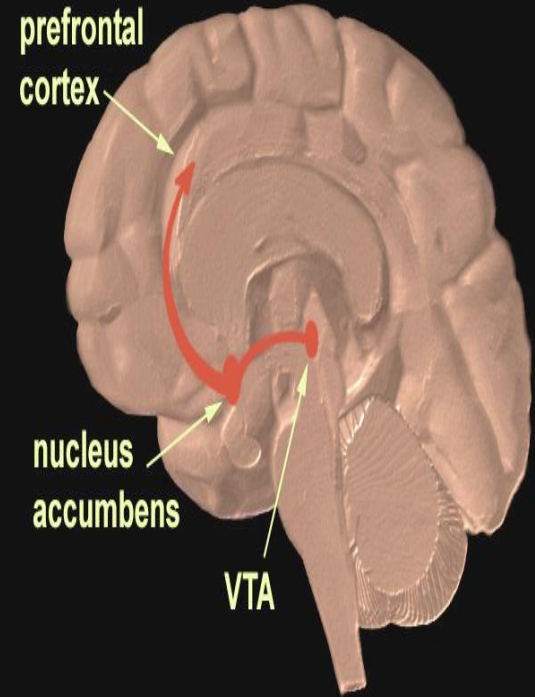
ÖDÜL EKSİKLİĞİ SENDROMU

Blum'un “ödül eksikliği sendromu” kuramına göre, beyin haz mekanizmalarındaki eksiklikler sonucu bazı bozukluklar (bağımlılık, patolojik kumar, DEHB, vs) ortaya çıkmaktadır. **En çok etkilenen beyin bölgesi mezokortikal ve mezolimbik (= mezokortikolimbik) DA yolağıdır..**

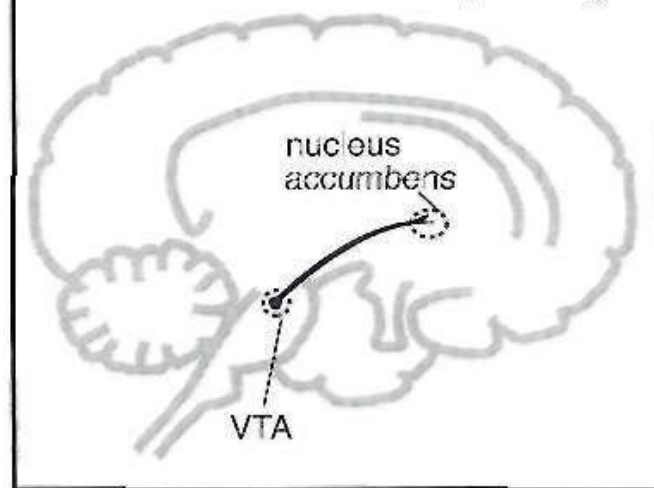
Blum'a göre: D2 reseptörlerinde dopamin bağlama yetersizliği bağımlılık ile ilişkilidir ve **bağımlılık beyin ödüllendirme sisteminin bir hastalığıdır.**

Comings DE, Blum K. Prog Brain Res 2000

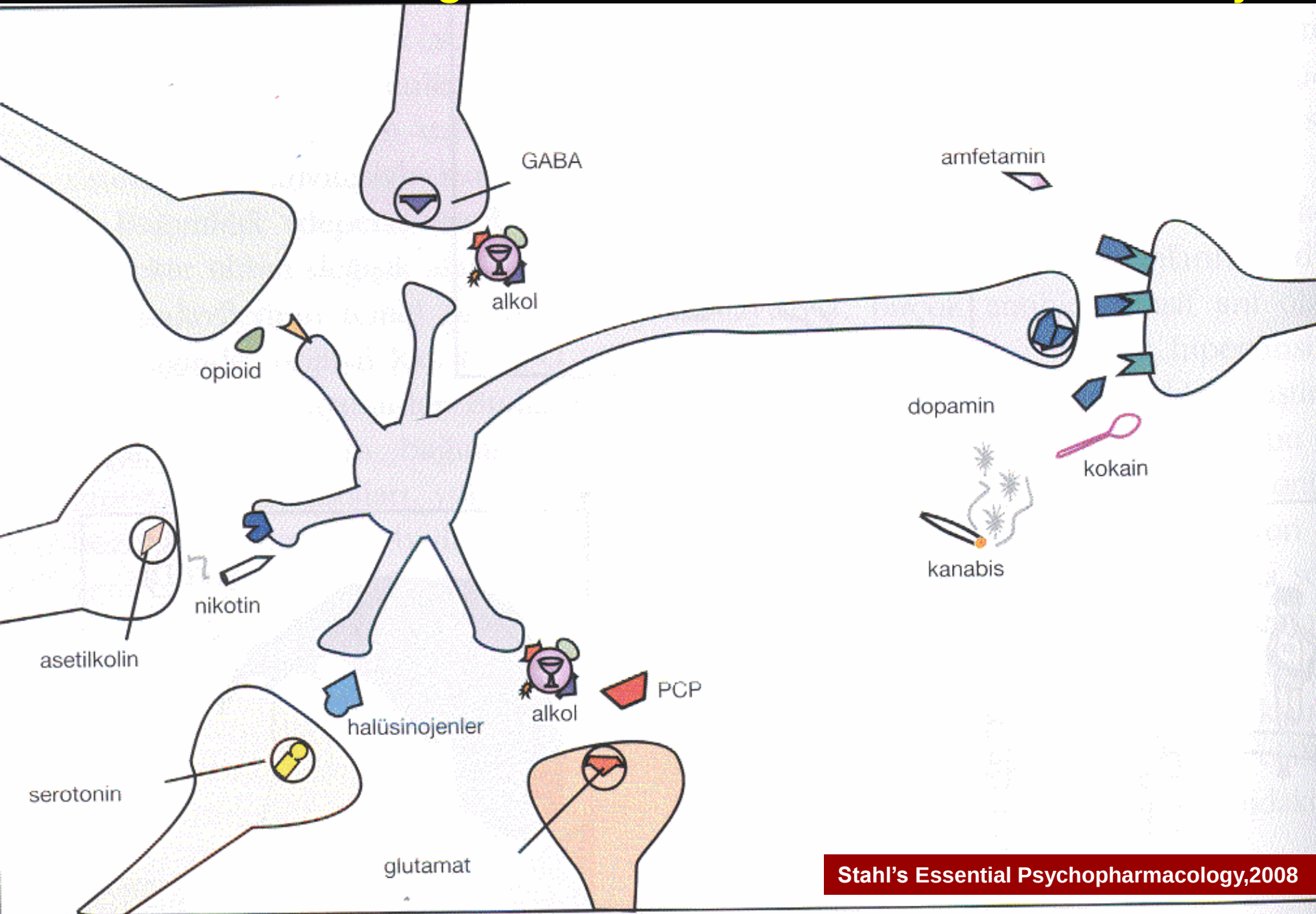
Reward pathway ÖDÜL YOLAĞI



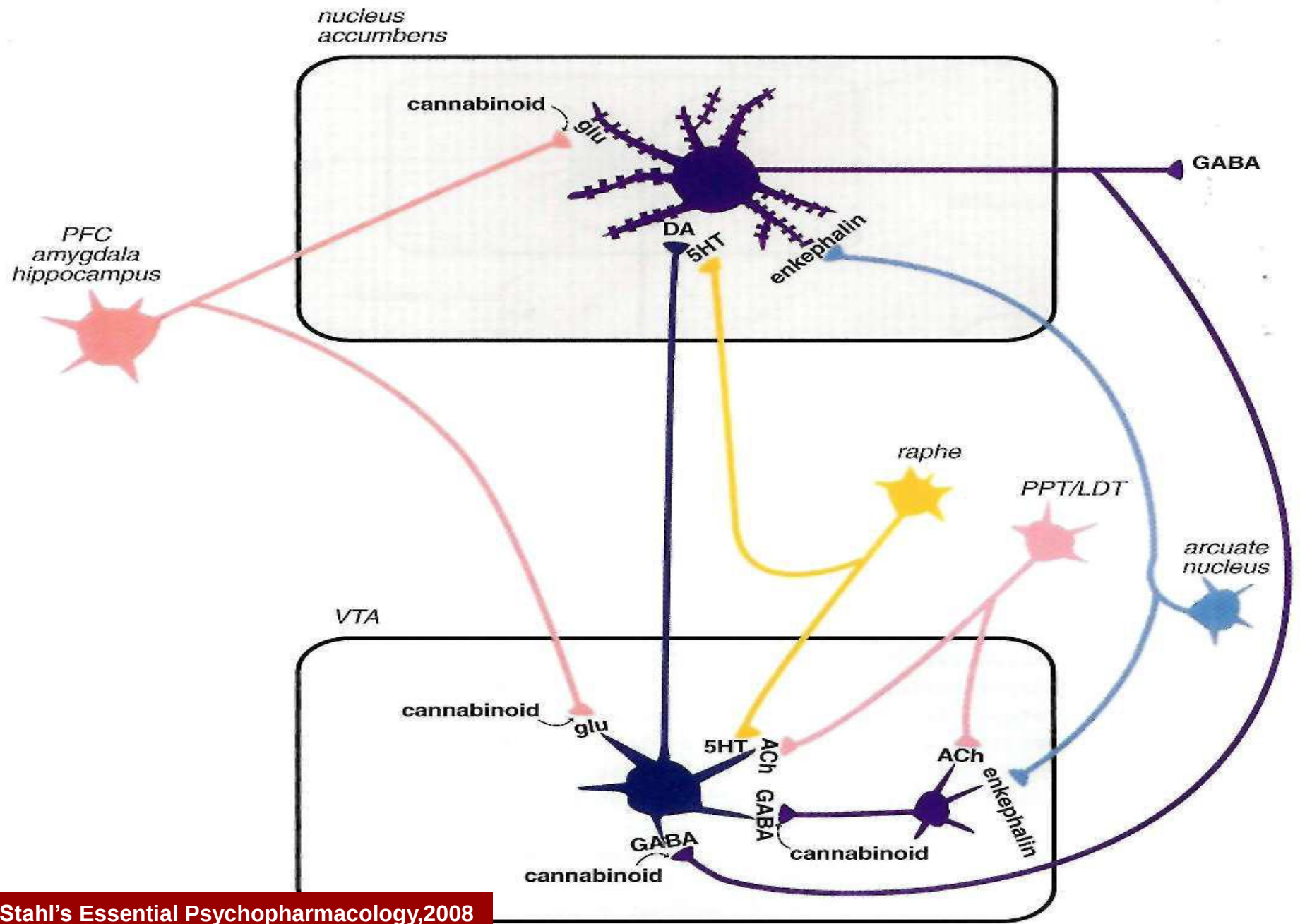
Reward: DA mesolimbic pathway



Mezolimbik DA Yolağı ve Ödüllendirme Psikofarmakolojisi



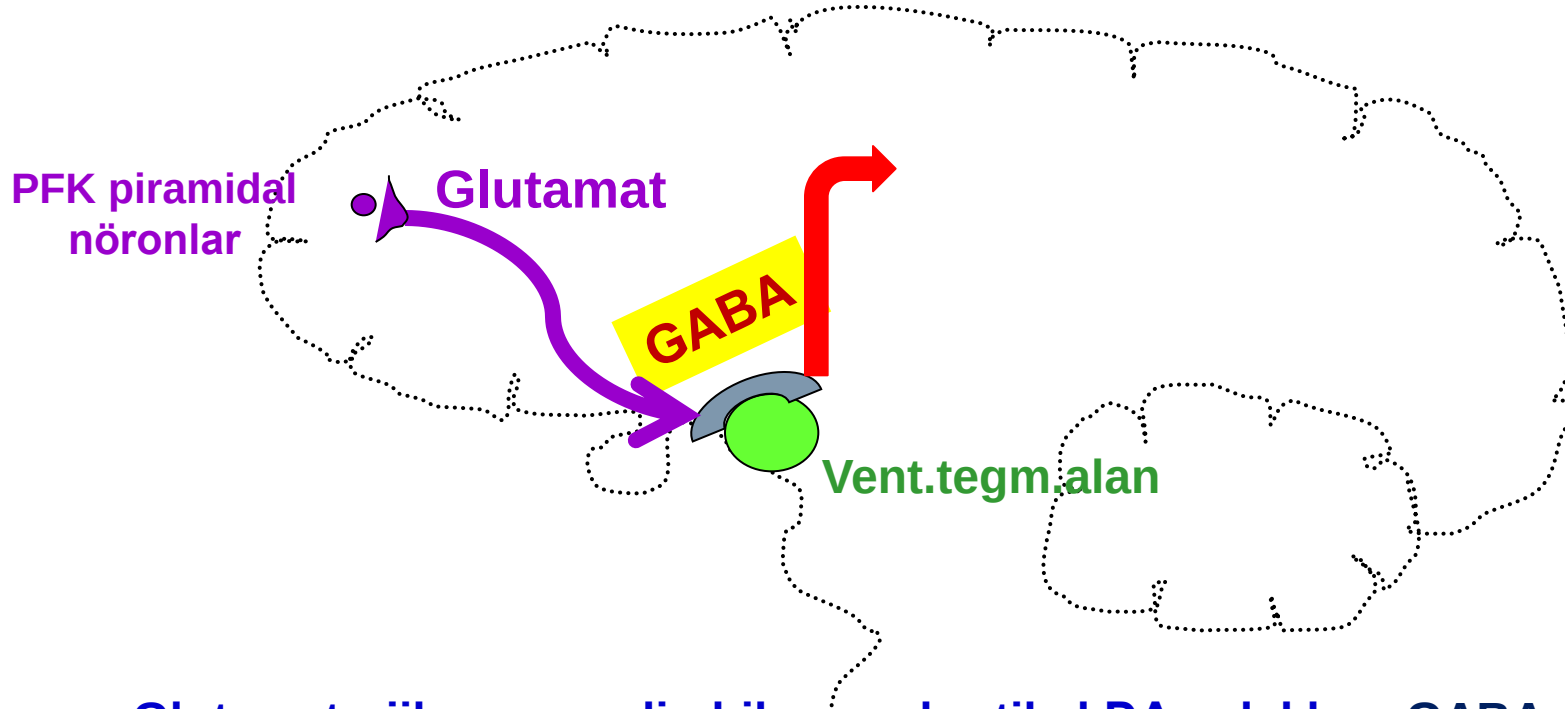
Neurotransmitter Regulation of Mesolimbic Reward



Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler

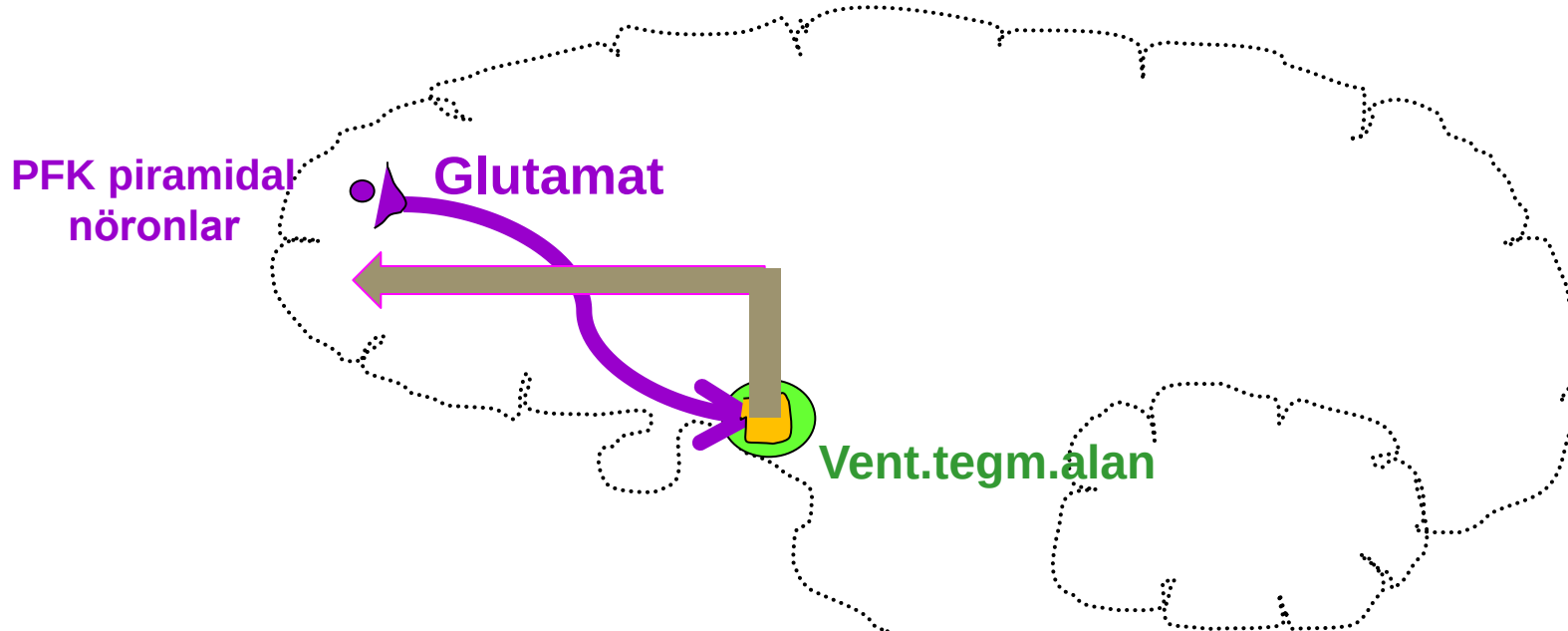
Glutamat Hipotezi

Şizofrenide bilişsel belirtiler ve Glutamaterjik sistem (NMDA-R hipoaktivasyonu)



- Glutamaterjik ve mezolimbik-mezokortikal DA yolakları, GABA aracılığıyla ventrotegmental sahada ilişki içindedir.
- Uyarıcı NMDA-R'ü GABA salımıyla, DA yolağını inhibe eder
- NMDA hipoaktifse, mezolimbik DA yol aktifleşir: (+) belirti (fensiklidin)

Şizofrenide bilişsel belirtiler ve Glutamaterjik sistem (NMDA-R hipoaktivasyonu)



- Glutamaterjik projeksiyonlar, ventrotegmental sahada DA nöronlarıyla doğrudan sinaps yapar ve mezokortikal yolu uyarır ve DA nöronlarını uyarır.
- NMDA hipoaktifse, **mezokortikal** DA yolun aktivitesi yavaşlar ve bunun sonucu negatif, bilişsel ve afektif belirtiler meydana gelir. (**fensiklidin**)

Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler

**GABA, Serotonin ve Nikotinik Alfa-7
reseptörleri**

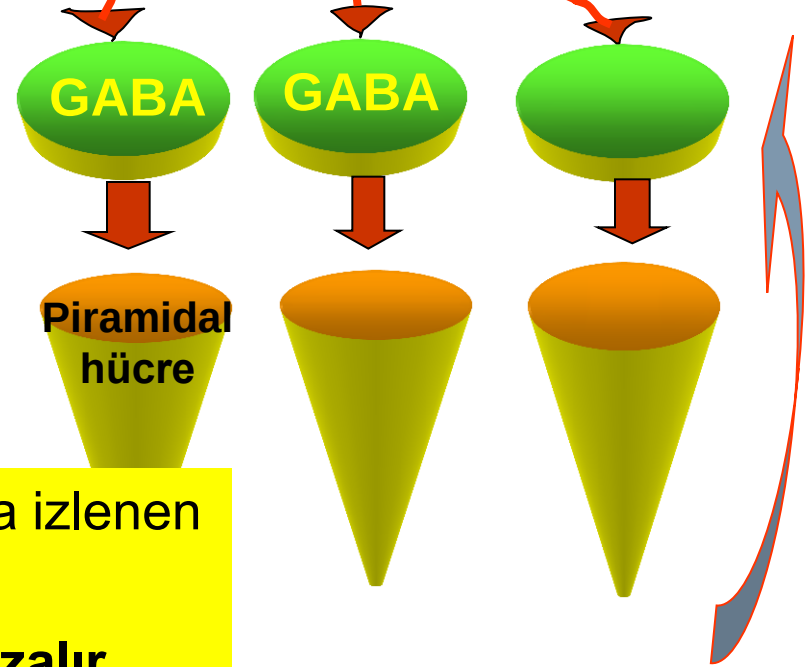
GABA ve Şizofreni

Prefrontal **dopaminerjik** **projeksiyonlar**, **GABA**'erjik hücrelerde **sinaps** yaparlar.

GABA'erjik hücreler de, **Piramidal hücreler** üzerinde **inhibisyon** yaparak etki gösterir

Şizofrenide **GABA**'erjik hücre yoğunluğunda izlenen **azalma** ya da **aktivite kaybı** sonucu, piramidal çıkışta **GABA inhibisyon işlevi azalır**

“**disinhibisyon**” oluşur=> **DA** ↑



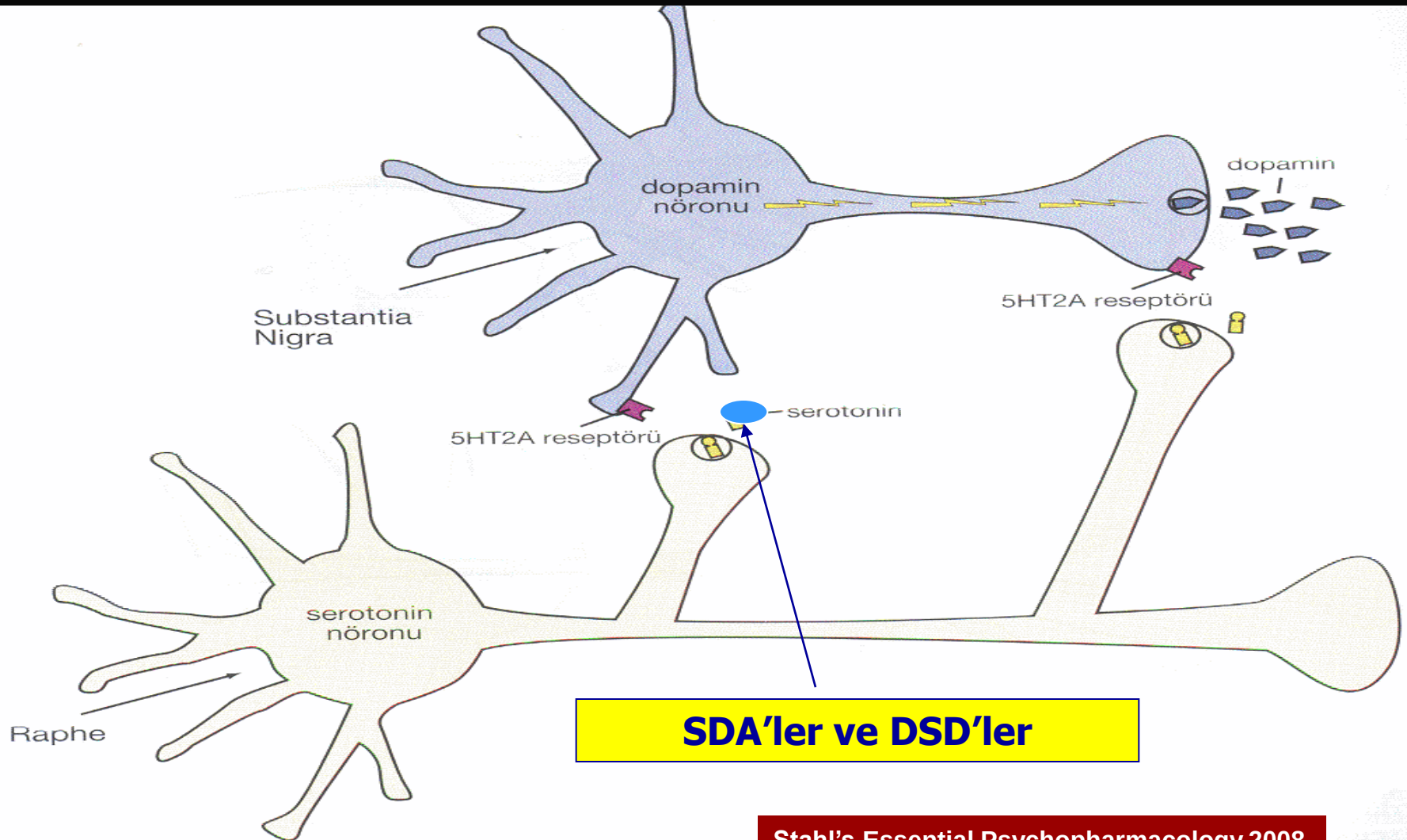
Şizofreni Etyolojisinde Nörokimyasal Hipotezler

*Serotonin ve
Nörotransmitterlerarası
Etkileşmeler*

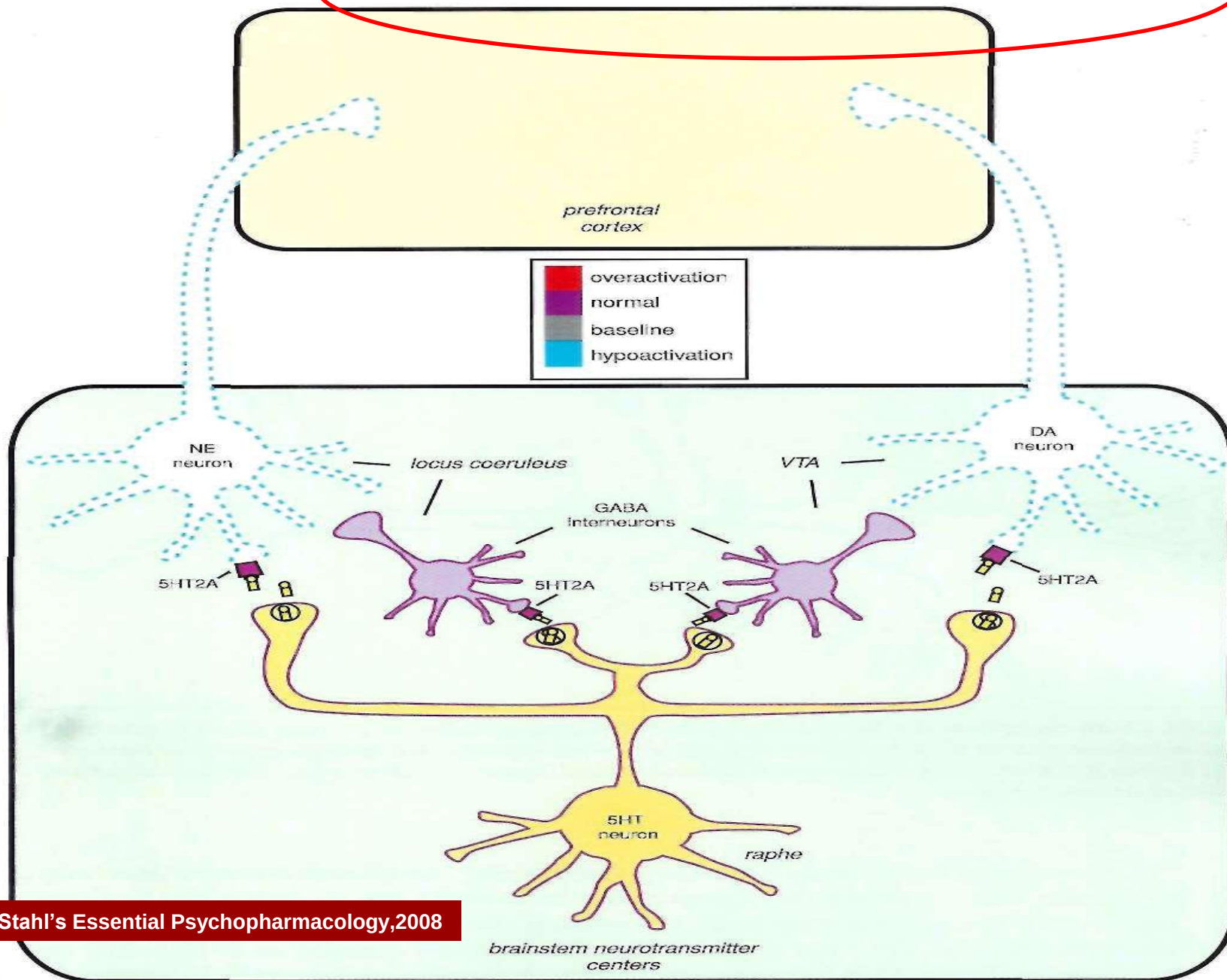
Heteroreseptör ler 5HT 2A ve 5 HT 2C Dopamin Nöronlarında DA ve

NE salımını baskılarken ↓; 5HT1A ise ARTIRIR ↑

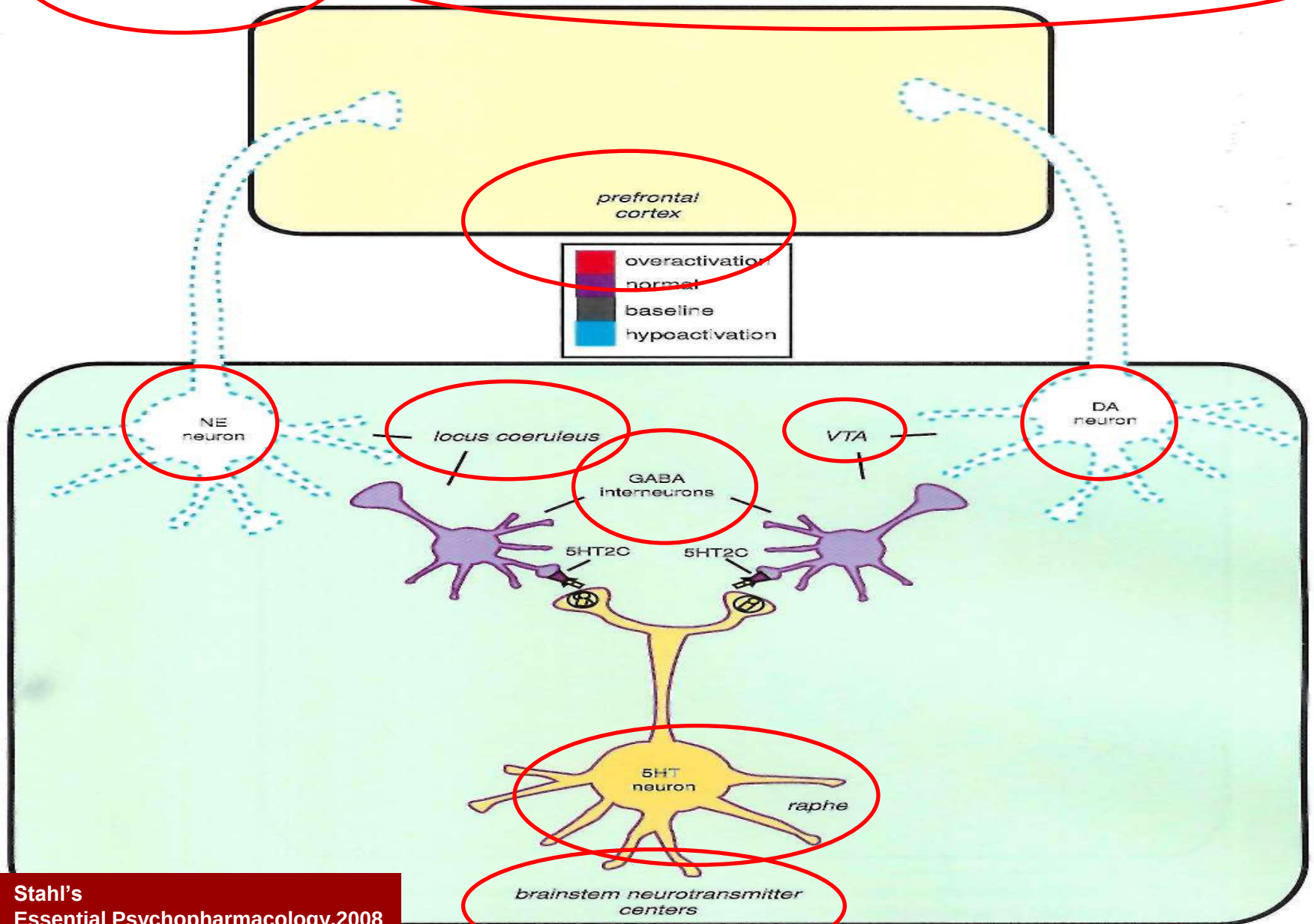
5HT 2A = 5 HT 2C↓ x 5 HT1A↑



5HT_{2A} Receptors: Reduce Release of DA and NE in Prefrontal Cortex

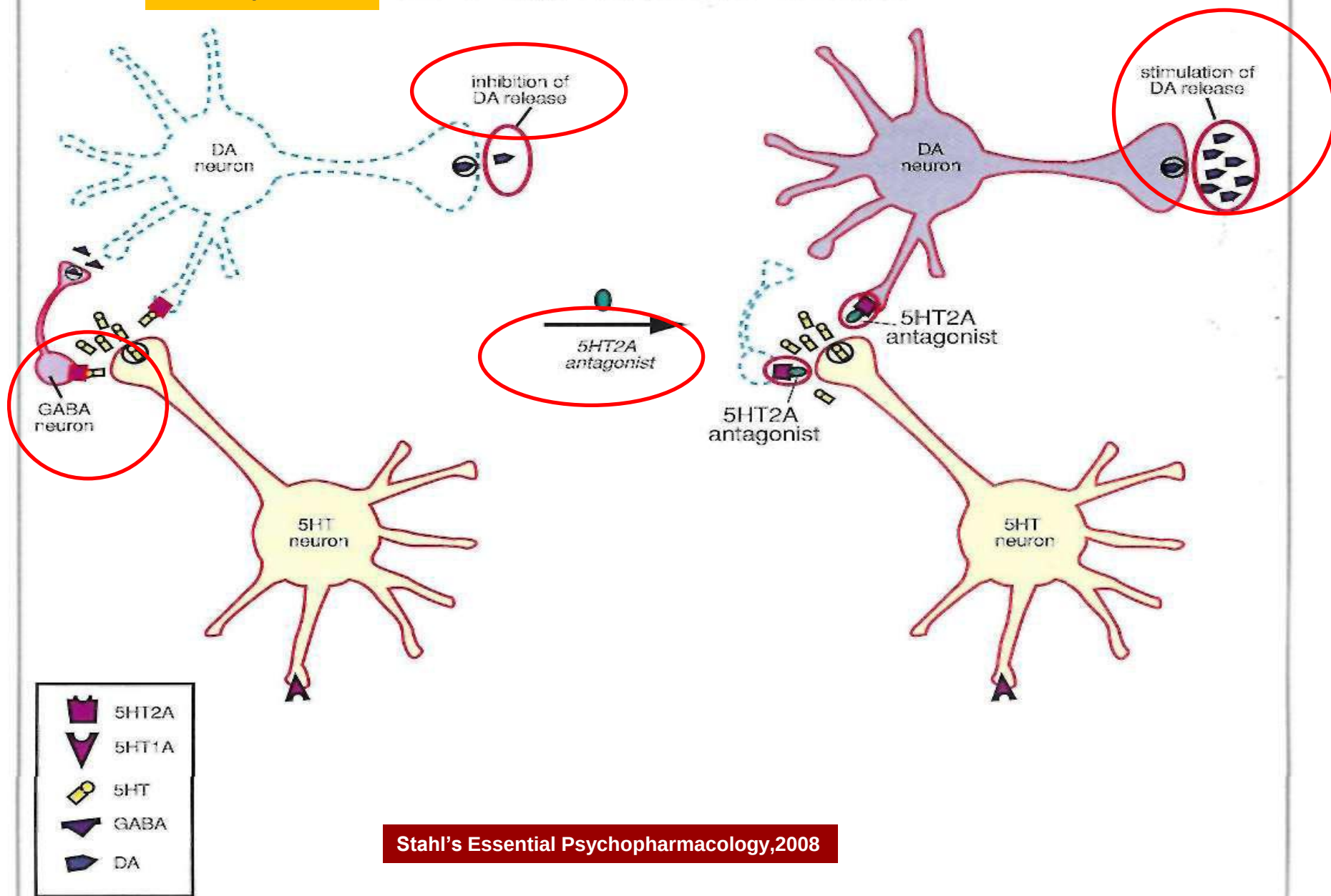


5HT_{2C} Receptors Reduce Release of DA and NE in Prefrontal Cortex

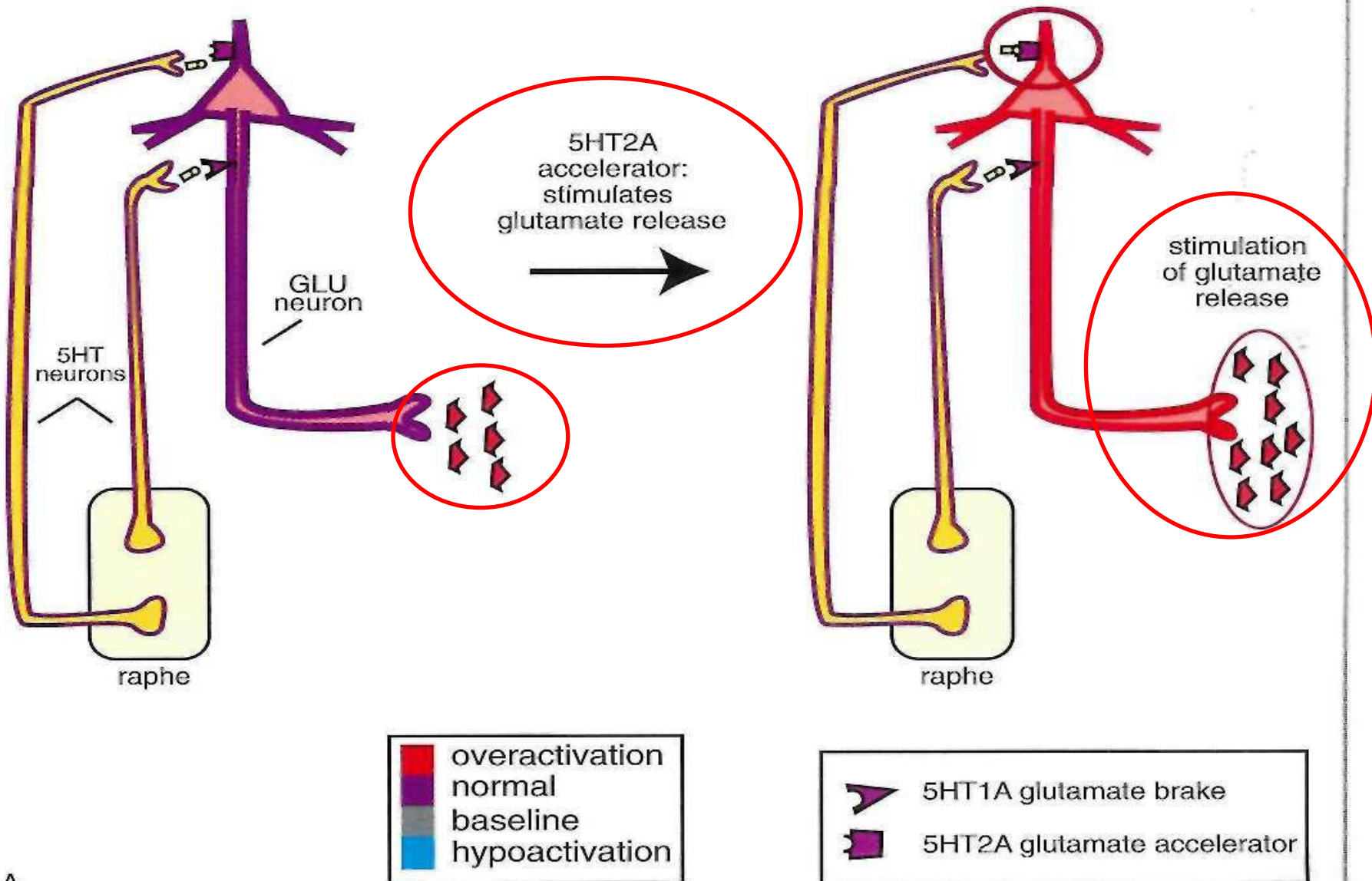


SDAs; PDAs

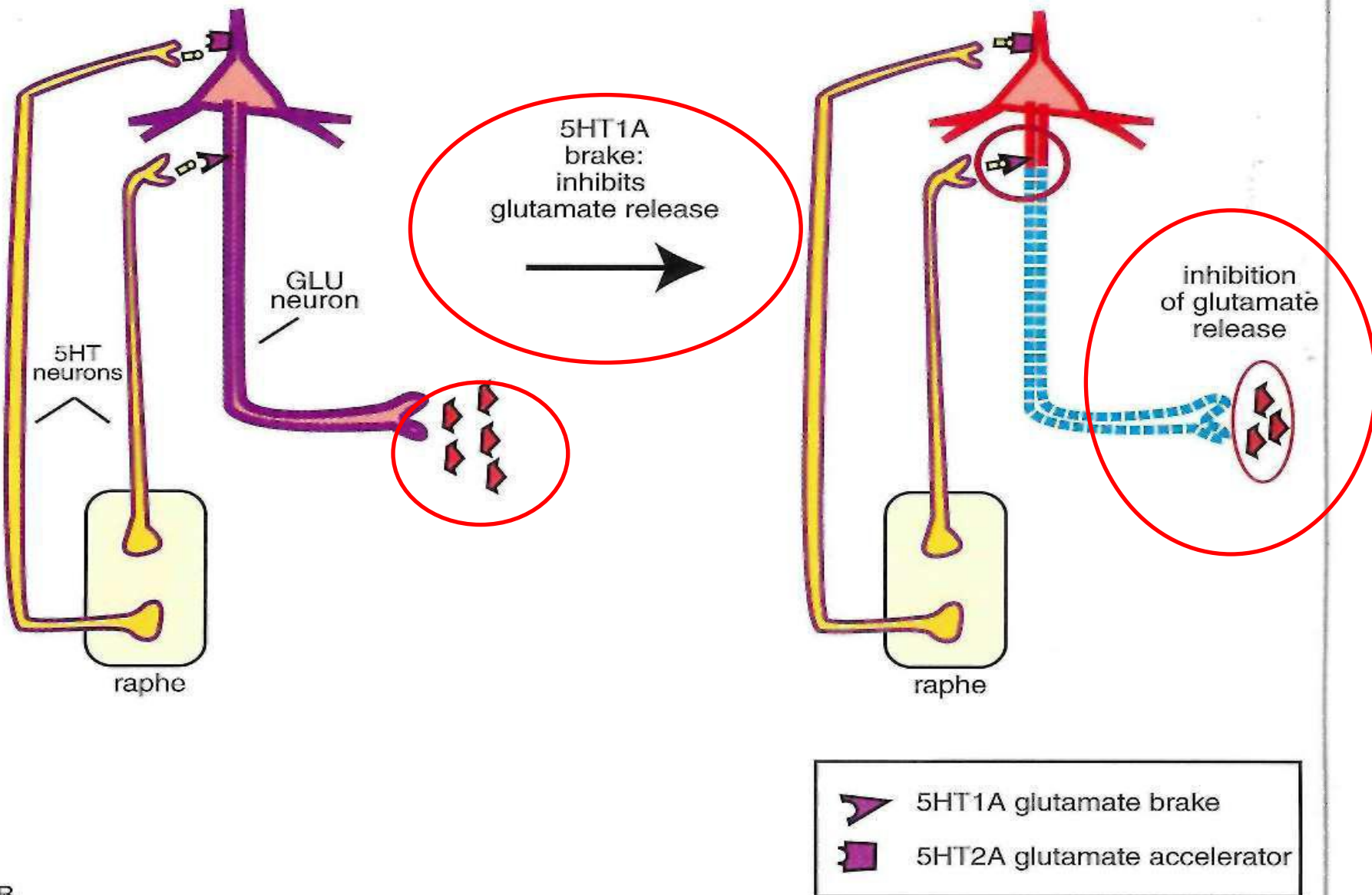
5HT_{2A} Antagonists Stimulate DA Release



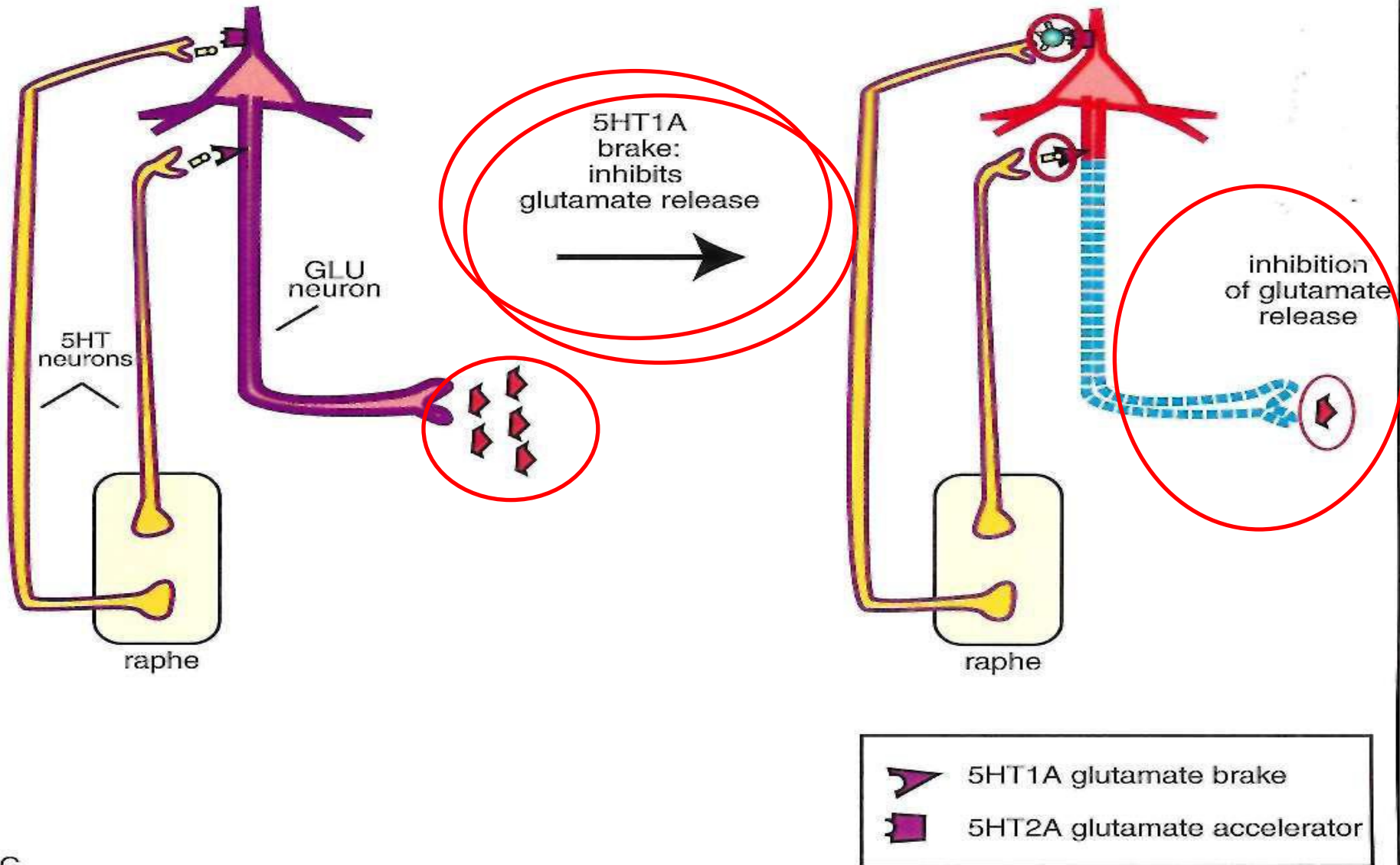
Mechanism of Action of SARIs: Serotonin Stimulates Glutamate Release at 5HT2A Receptors



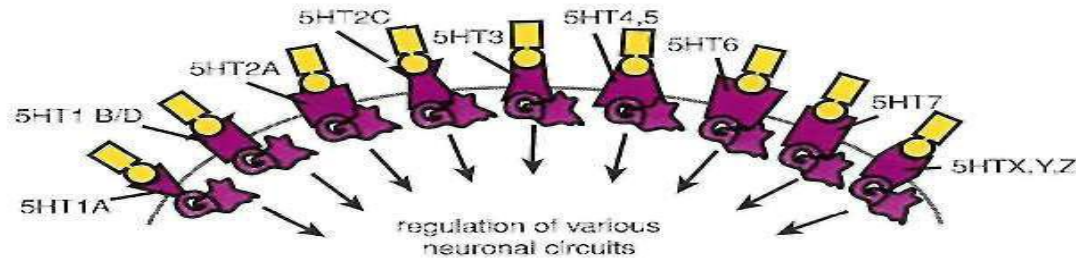
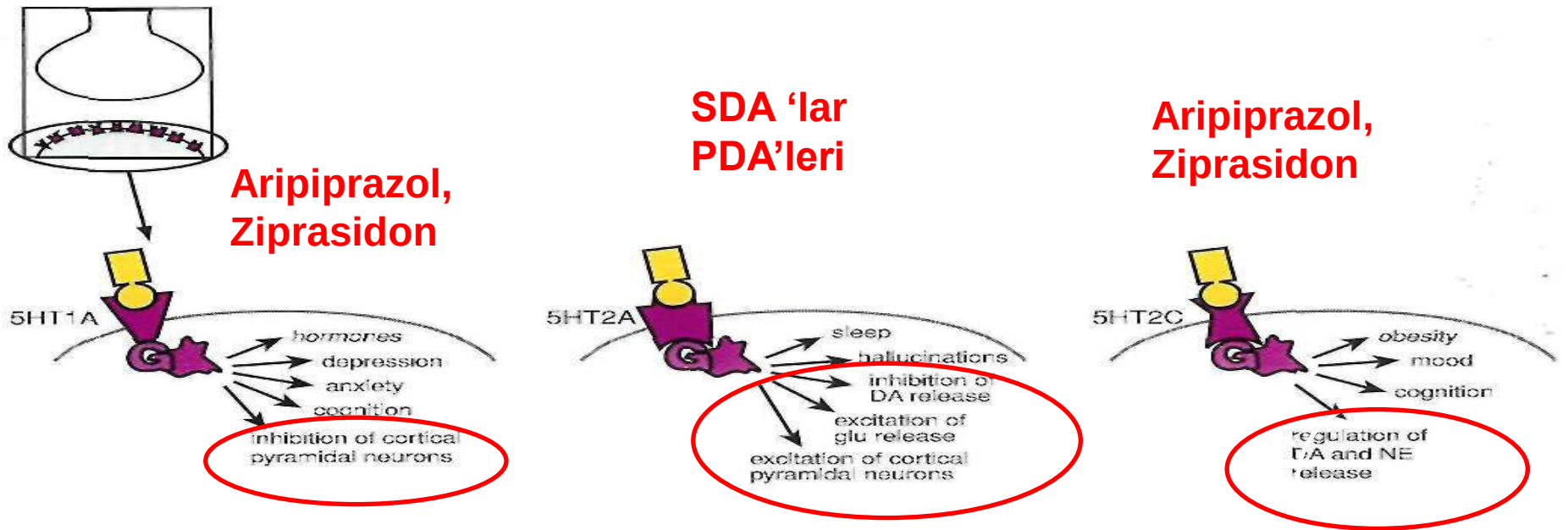
Mechanism of Action of SARIs: Serotonin Inhibits Glutamate Release at 5HT1A Receptors



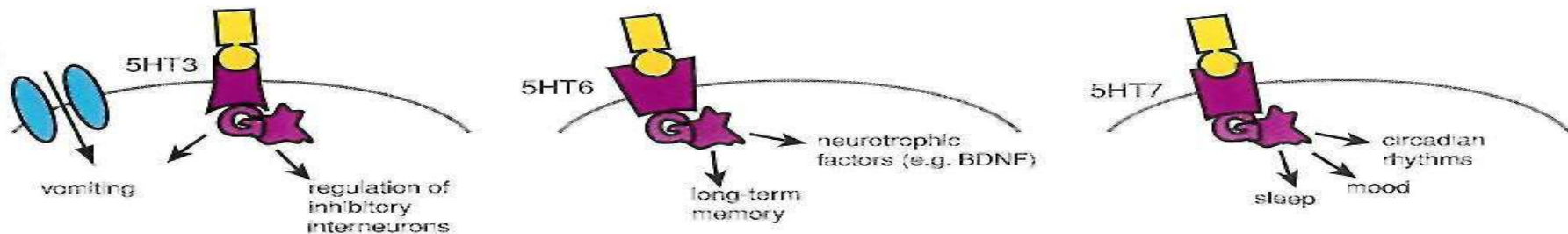
Mechanism of Action of SARIs:
Serotonin 2A Antagonism Potentiates Inhibitory Action
at Serotonin 1A Receptors



Possible Functions of Postsynaptic Serotonin Receptors



Stahl's Essential Psychopharmacology, 2008



Antipsikotik ilaçlar, bilişsel belirtiler ve serotonerjik sistem

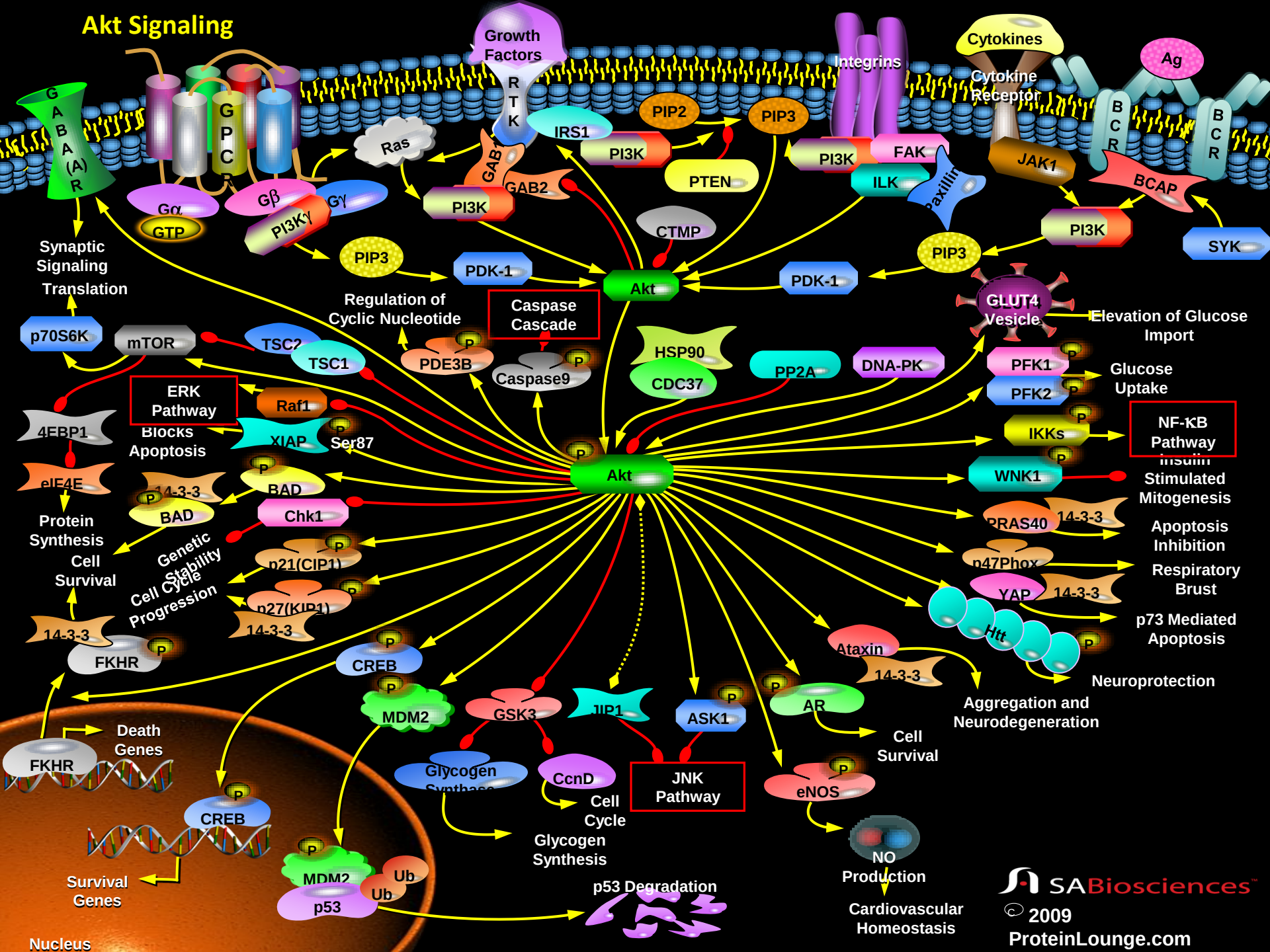
5HT-1A reseptörüne agonistik etki: Bu yolla bilişsel belirtilerde (**depresyon ve anksiyete** üzerinde olumlu rol oynayarak) etkili olabilirler;

Ziprasidon > asenapin > ketiapin, risperidon, aripiprazol, klozapin, vb. bu reseptöre etki ederler.

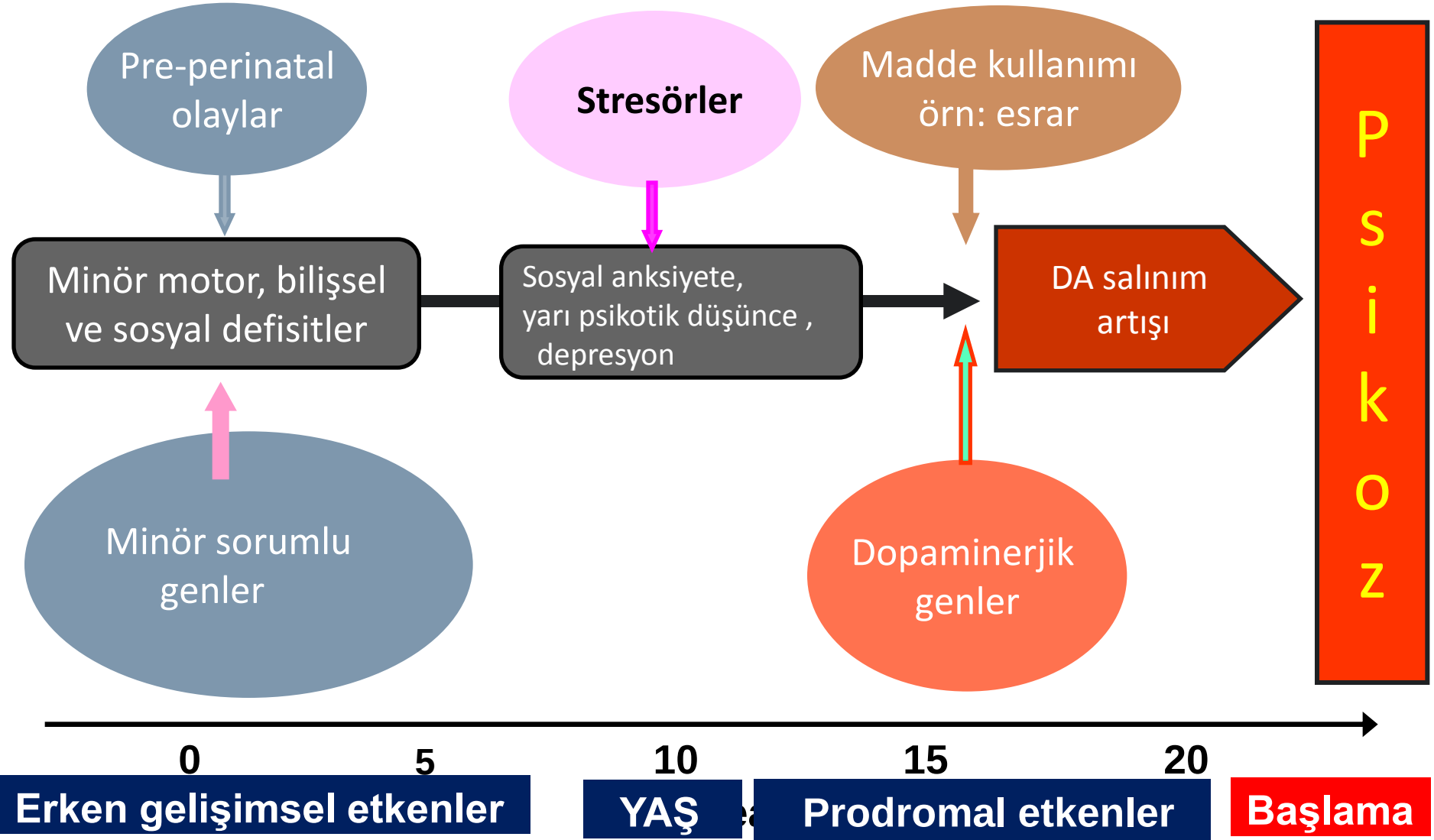
5HT-2A,2C antagonistik etki: Bu yolla dopamin ve noradrenalin artışı yaparak bilişsel, afektif etkilerde, teorik olarak da depresyon ve anksiyetede rol oynarlar.

Ziprasidon > aripiprazol, klozapin > olanzapin, risperidon,

Akt Signaling



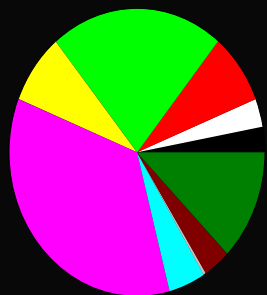
Şizofreni gelişiminin muhtemel basamakları



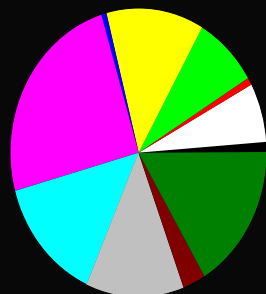
Psikofarmakolojik Ajanlar ve Bilinen Etki Mekanizmaları

Hem TAP ve hem de YAP'ler ağırlıklı olarak D2 reseptörlerini bloke ederlerken ; YAP'ler ise ek olarak başta 5-HT_{2A} olmak üzere bir çok reseptörü de bloke ederler.

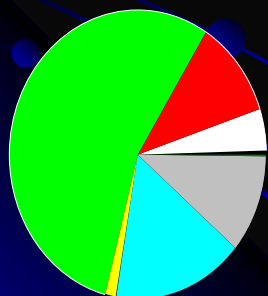
Olanzapin



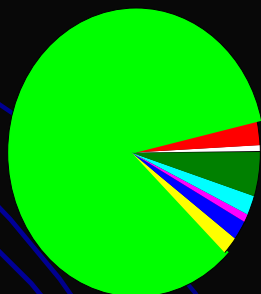
Klozapin



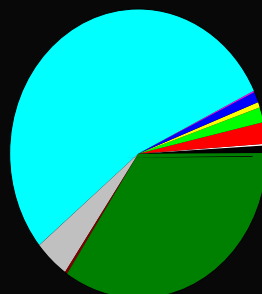
Risperidon



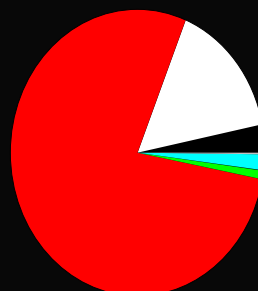
Ziprasidon



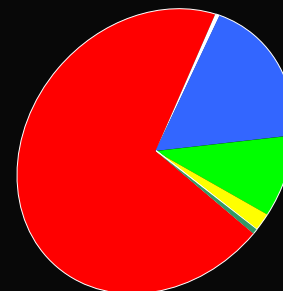
Ketiapin



Haloperidol



Aripiprazol



Bymaster FP, et al. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(2):87-96.
 Schotte A, et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;124(1-2):57-73.
 Lawler, C, et al. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(6):612-27.
 Corbett, R, et al. *CNS Drug Reviews*. 1997;3(2):120-47.

5-HT_{2A/D2} Hipotezine Karşı Kapur ve Seeman'ın Hızlı Ayrılma Hipotezi (Hızlı K_{off} - $K_{off} < K_{on}$)

Atipik Antipsikotikler

Geleneksel Antipsikotikler

HIZLI AYRILMA

ORTA

YAVAŞ

Klozapin
Ketiapin

Olanzapin

Sertindol

Haloperidol

Rakloprid

Klorpromazin

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

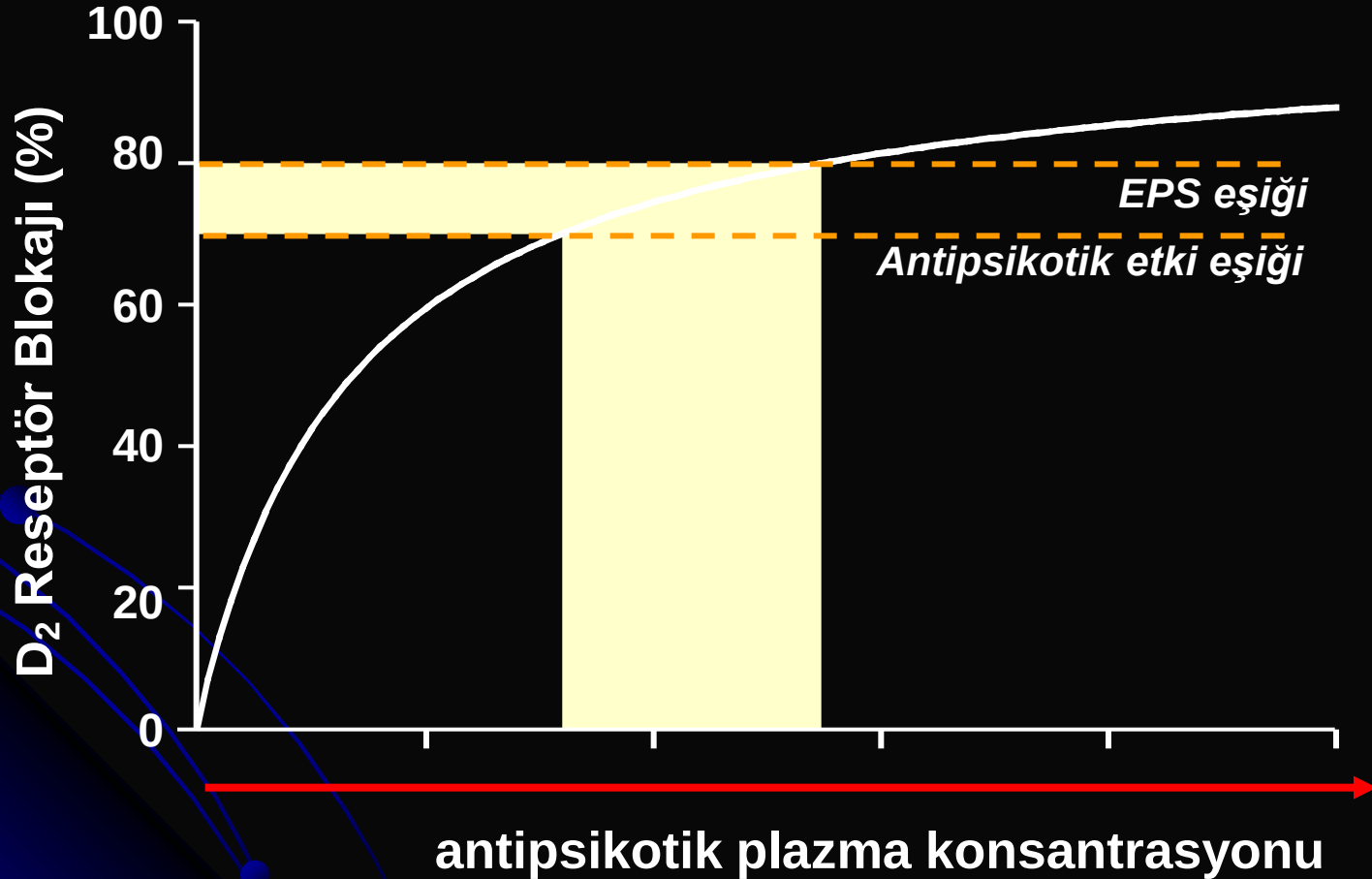
D₂ Reseptörlerinin % 50'sinden Ayrılma Süresi (dakika)

Kapur S & Seeman P 2002

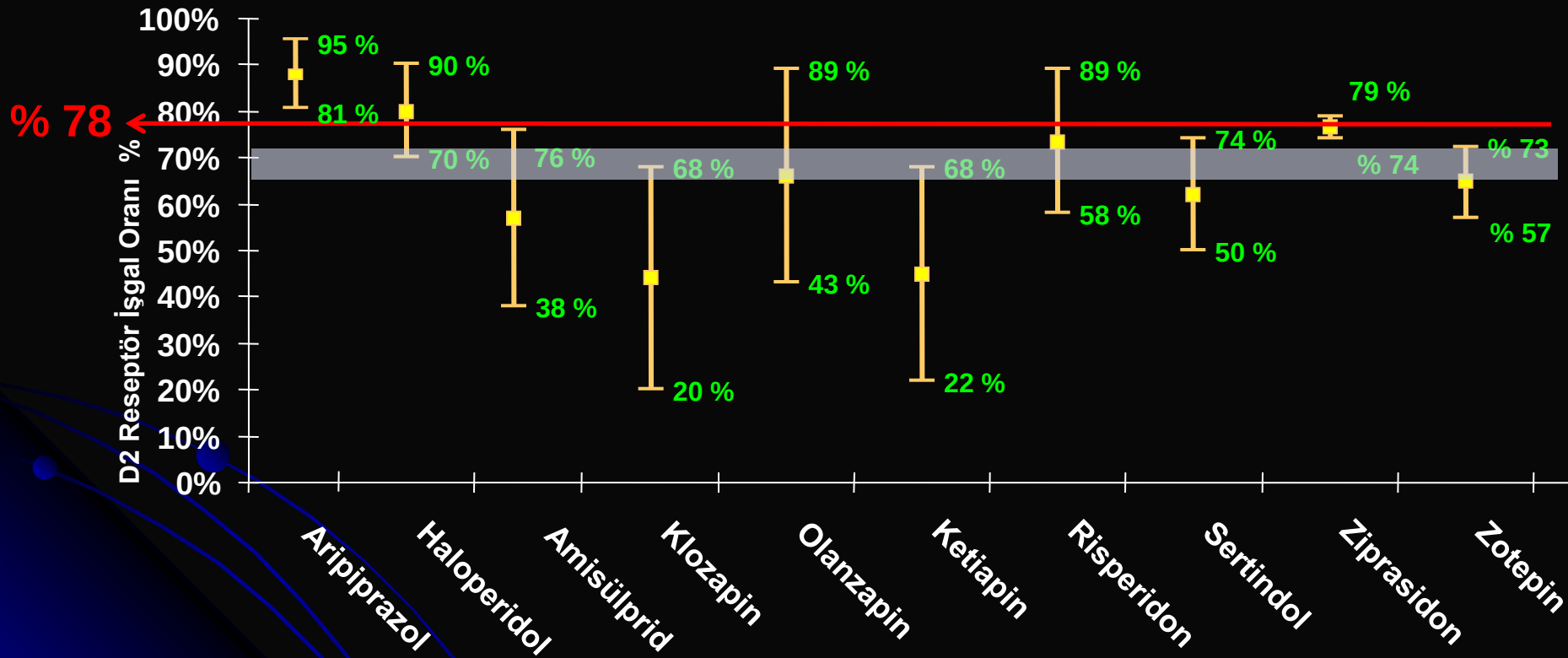
Antipsikotik İlaç Etkileri

$$\text{Blokaj} = \text{İşgal} - 0$$

% 78- 80 üzeri Blokaj EPS ile ilişkilidir



Antipsikotiklerin D₂ Reseptör İşgal Oranları da Birbirlerinden Farklıdır

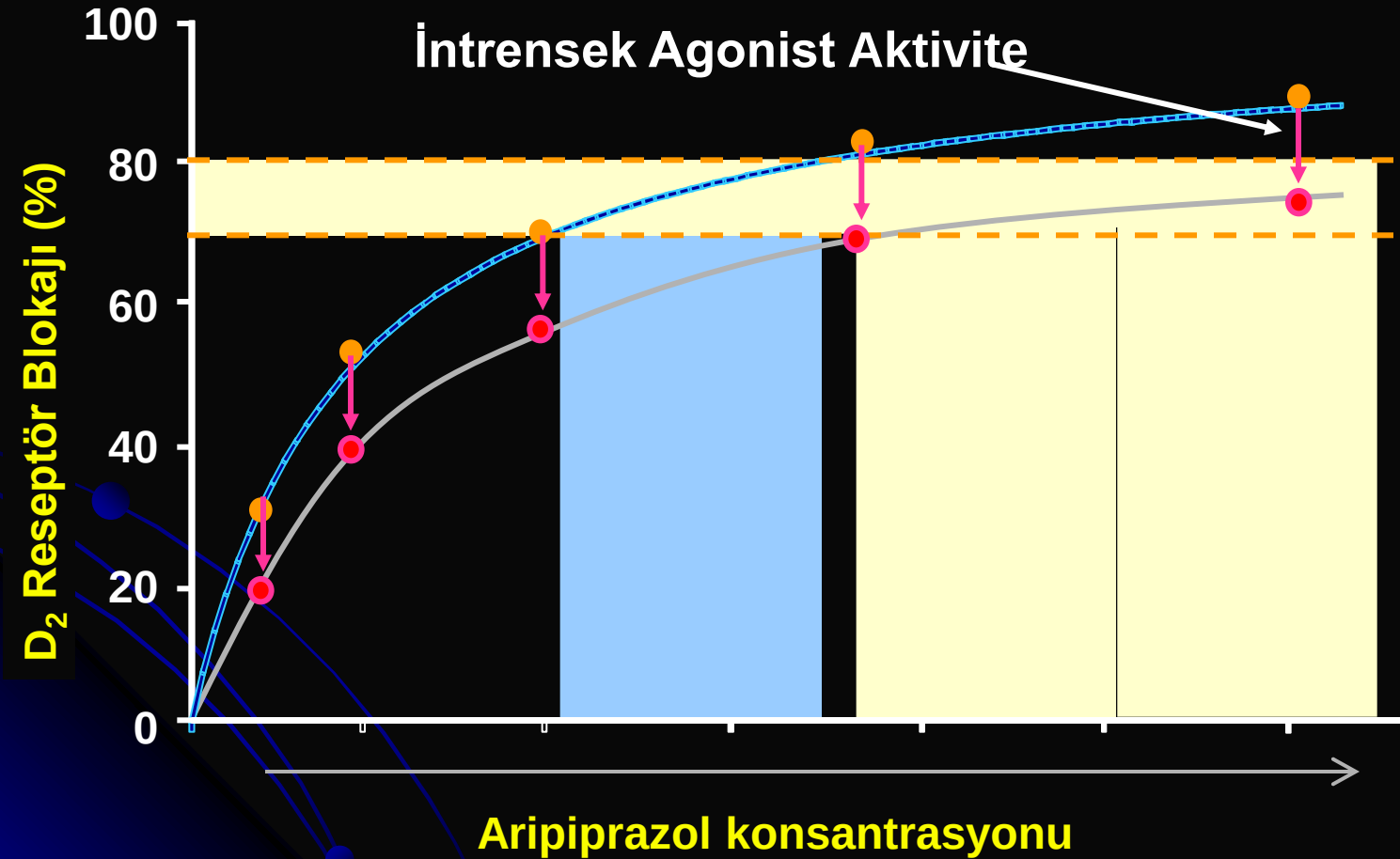


İntrensek Agonist Aktivite

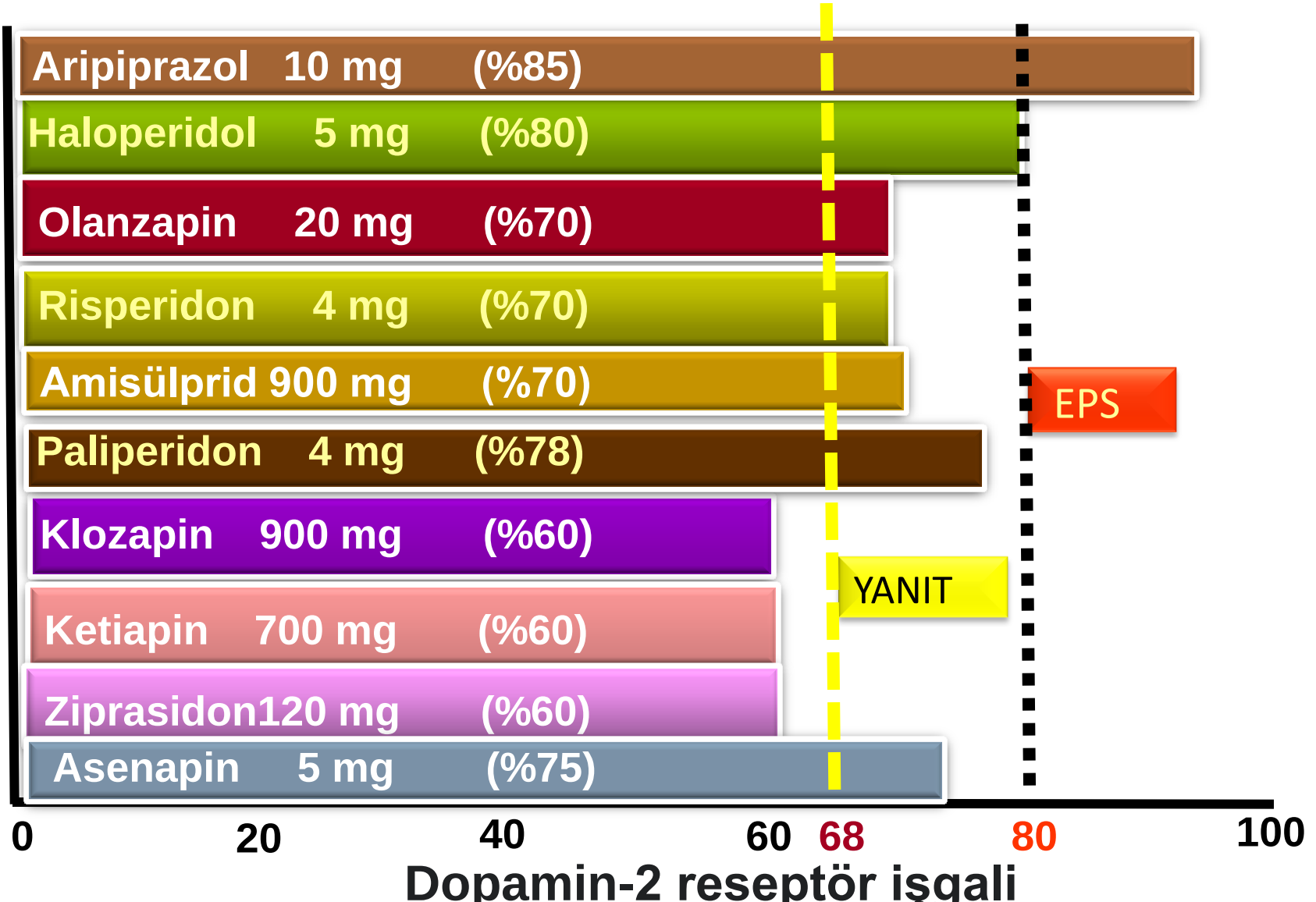


Parsiyel Dopamin Agonizması(PDA) ve Dopamin Sistemi Dengeleyiciliği(DSD): **ARİPİPRAZOL**

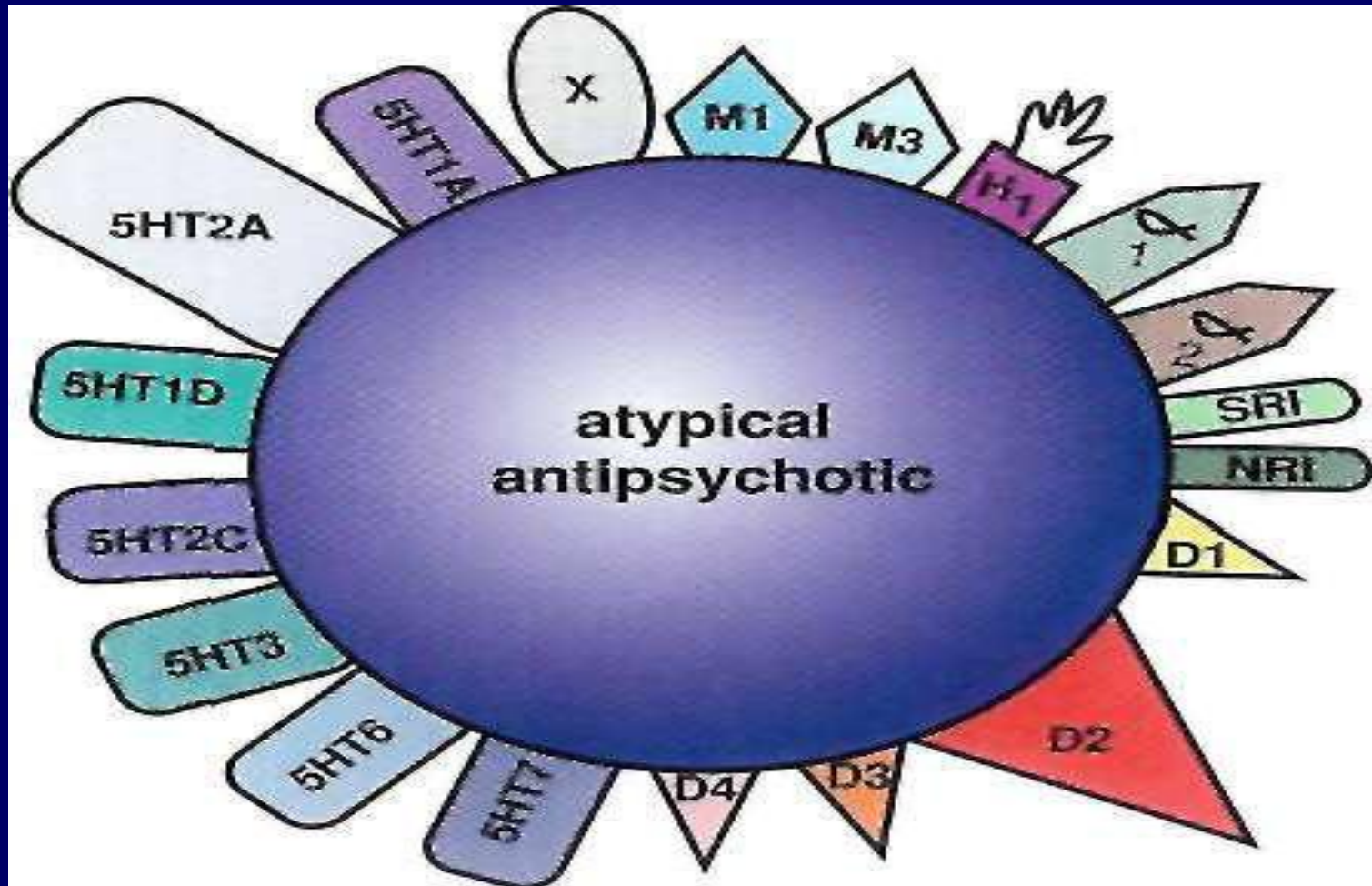
Blokaj = İşgal - İntrensek Aktivite



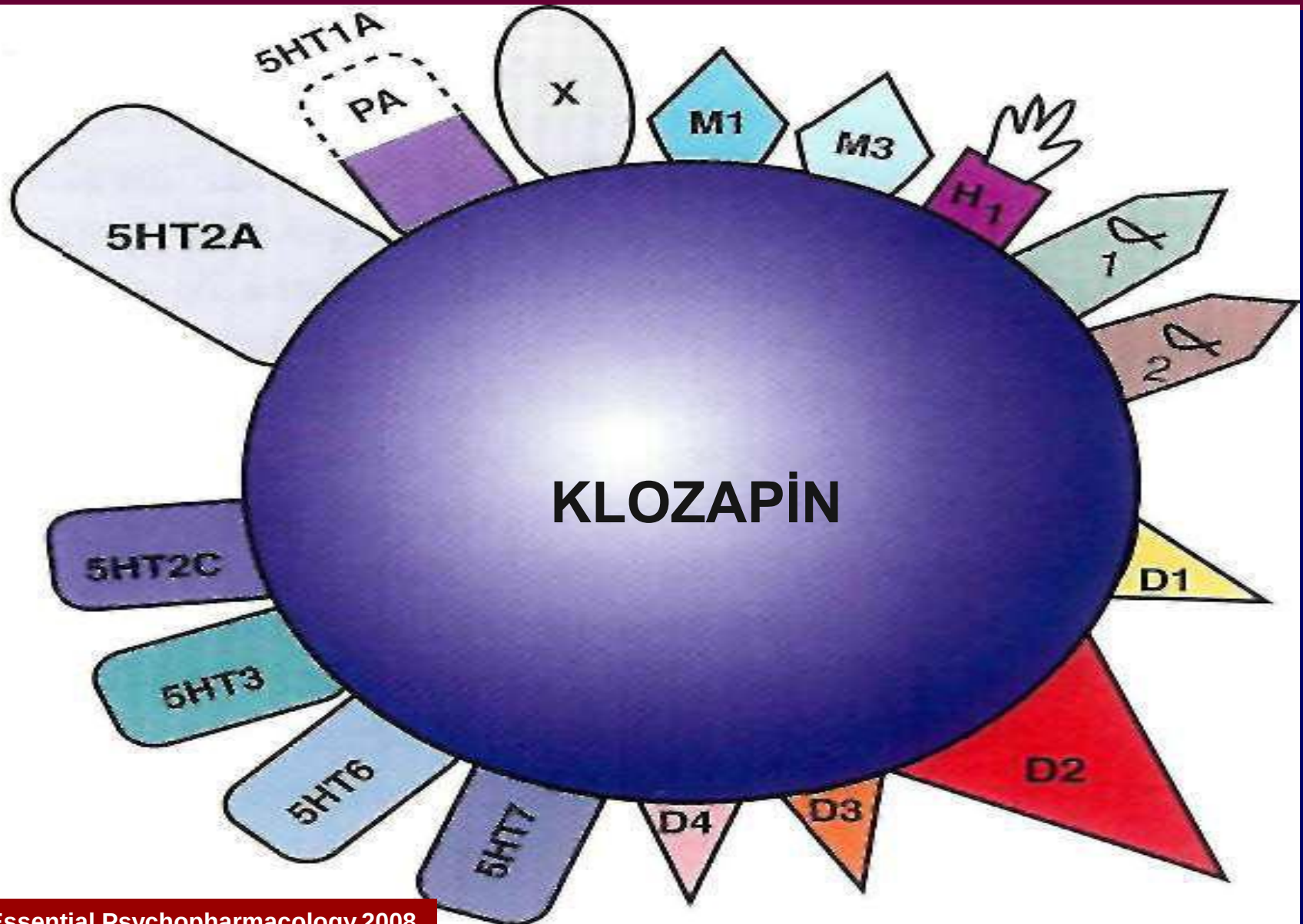
Pozitif belirtiler için %68 üstü D-2 reseptör blokajı gerekir.
(%80 üstü blokaj EPS)



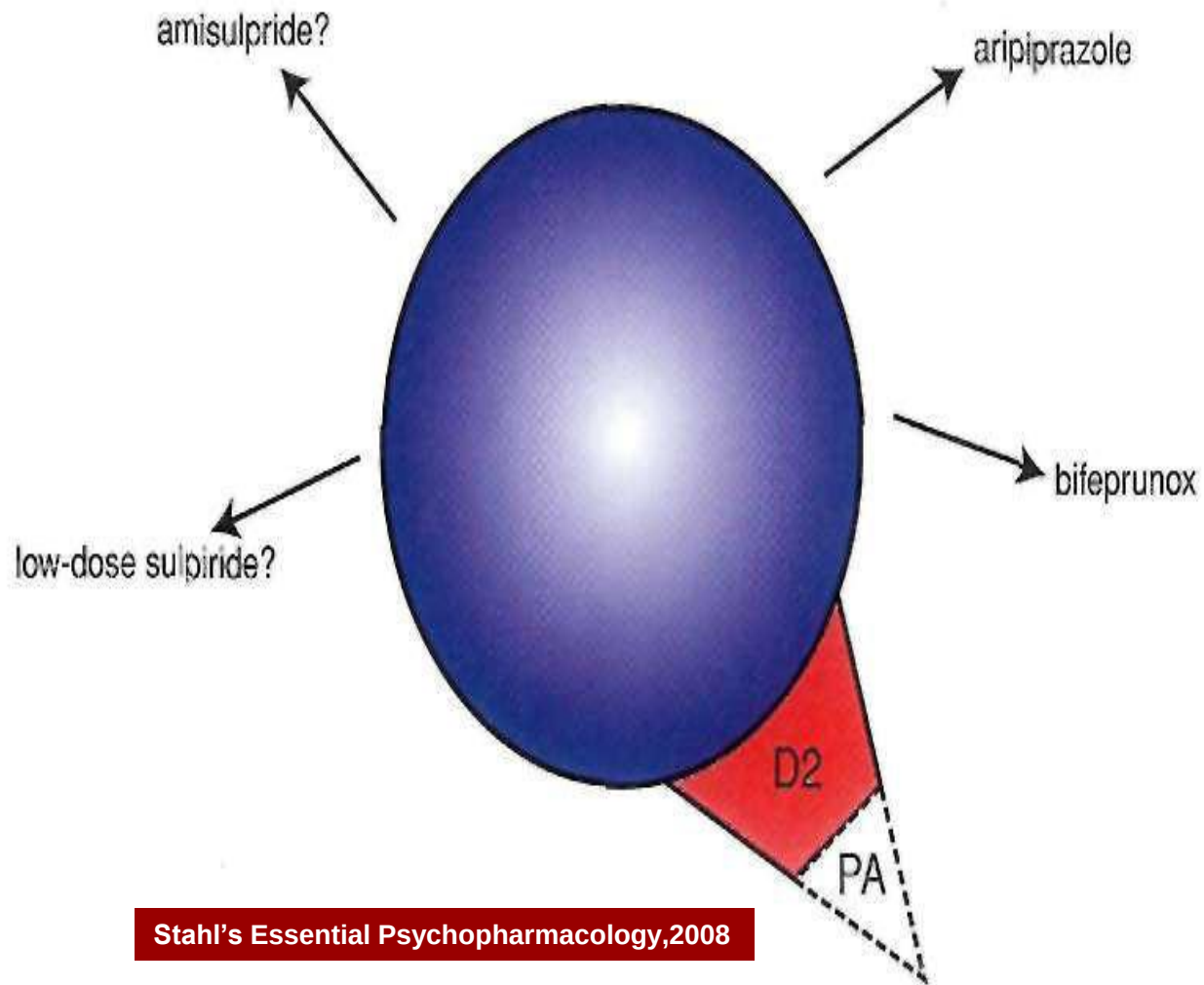
Atipik Antipsikotikler : SDAs



Klozapin: Gold Standard

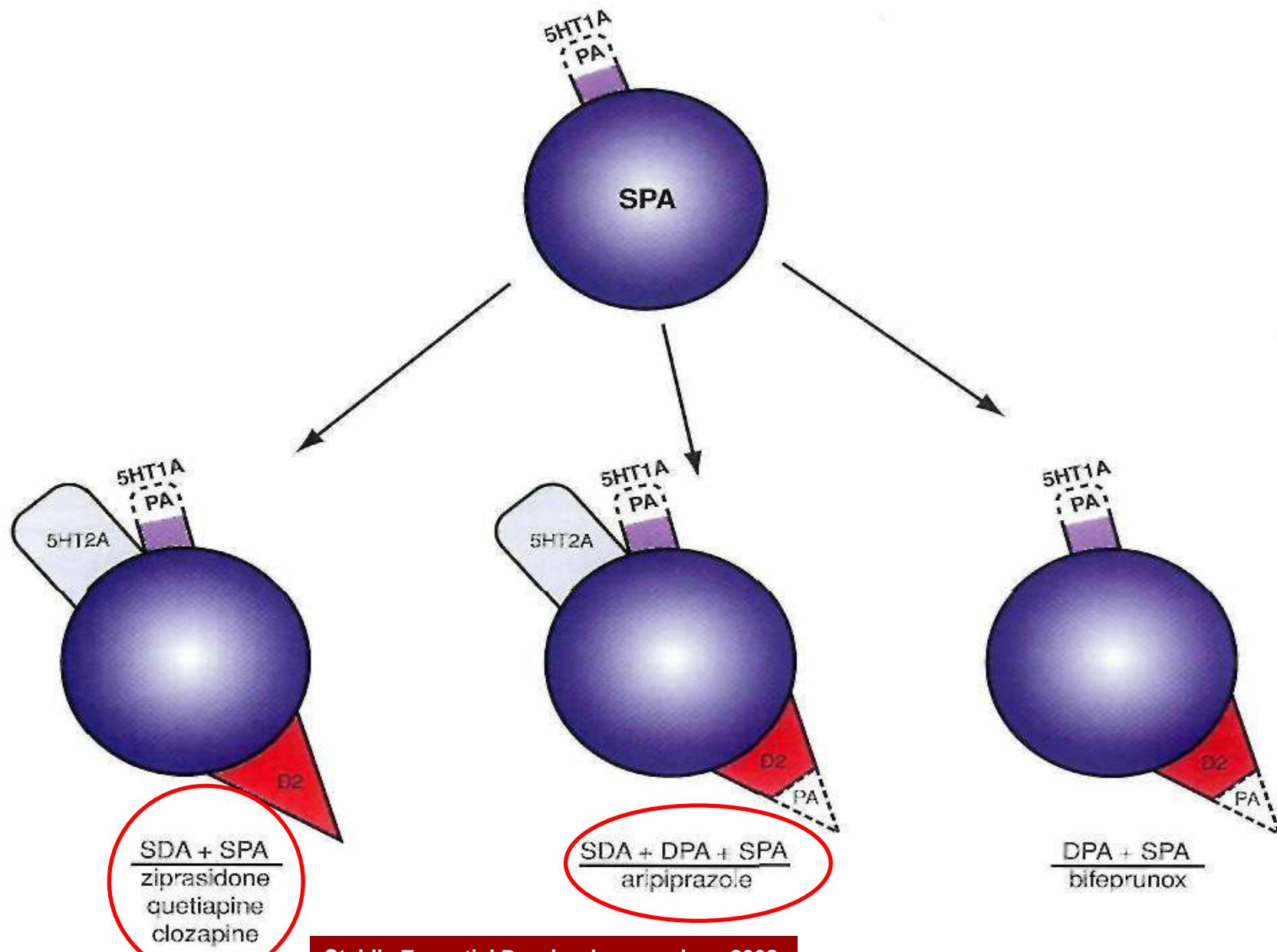


Which Antipsychotics Are DPAs?



Which Antipsychotics are SPAs?

(Serotonin 1A Partial Agonists)



Başlıca atipiklerin invivo reseptör bağlanma profilleri:

5-HT_{1A}

İlaç	D ₂ /D ₃	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}
Aripiprazol	++++	+++	+++
Olanzapin	+++	—	+++
Ketiapin	++	—	++
Risperidon	+++	—	++++
Ziprasidon	+++	+++	++++



Agonistik
aktivite



Antagonistik
aktivite

++++ ile + arası : sırasıyla <1 nM ile (—) afinite arası

Yeni Antipsikotiklerin Yeni Kullanım Alanları

**Klinik Çalışmalar ve Olgu
Bildirimleri**

Antipsikotik İlaçlar: Teknolojileri ve Küresel Piyasalar

Rapor :20 Kasım 2010

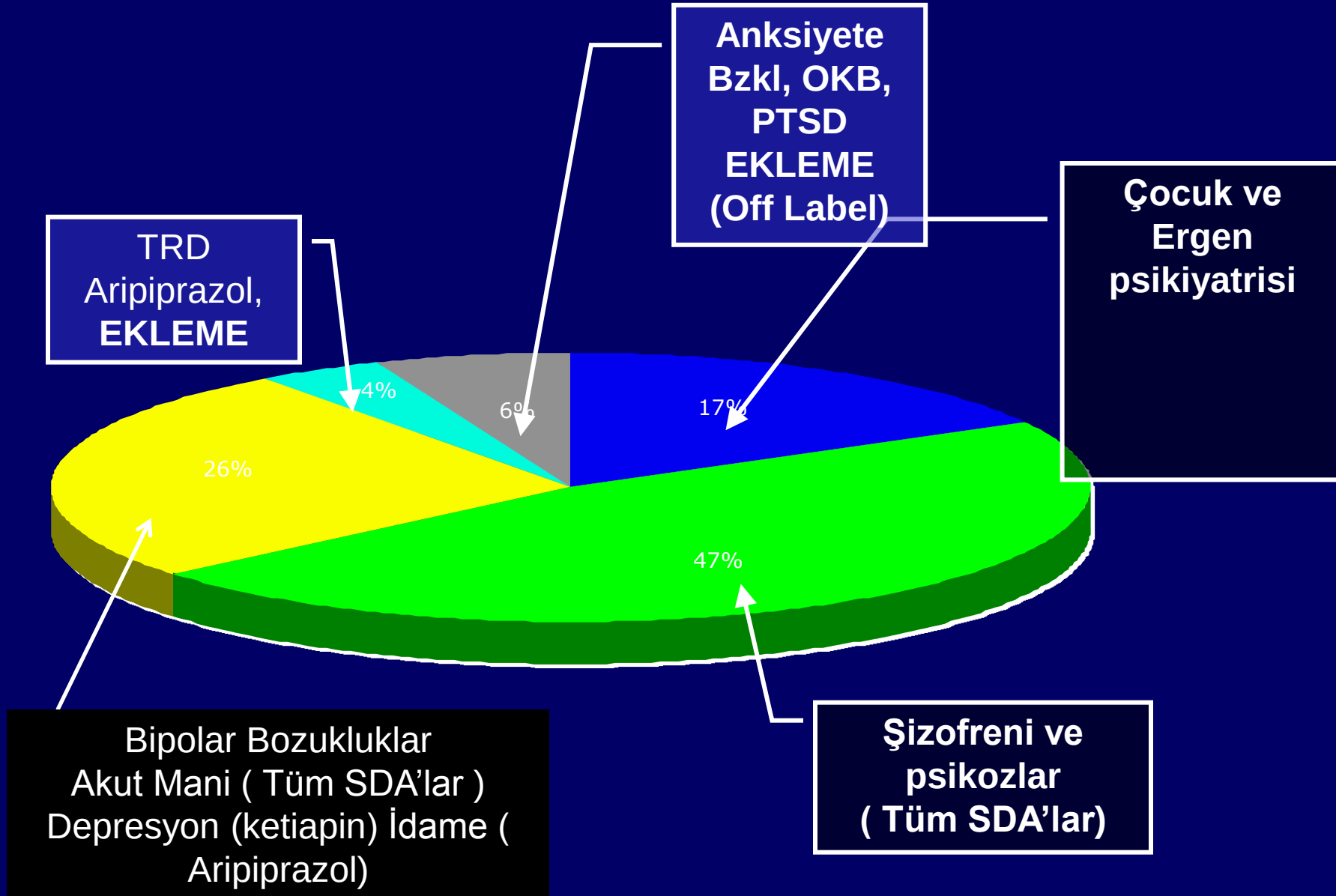
Atipik antipsikotik ilaçların toplam dünya pazar payı:

*2010 yılında 19.6 milyar \$,

**2011 yılında 20.8 \$ milyara çıkması bekleniyor.

<http://www.mynewsdesk.com/us/view/pressrelease/antipsychotic-drugs-technologies-and-global-markets-524302>

Atipikler ve Pratikte Kullanımları



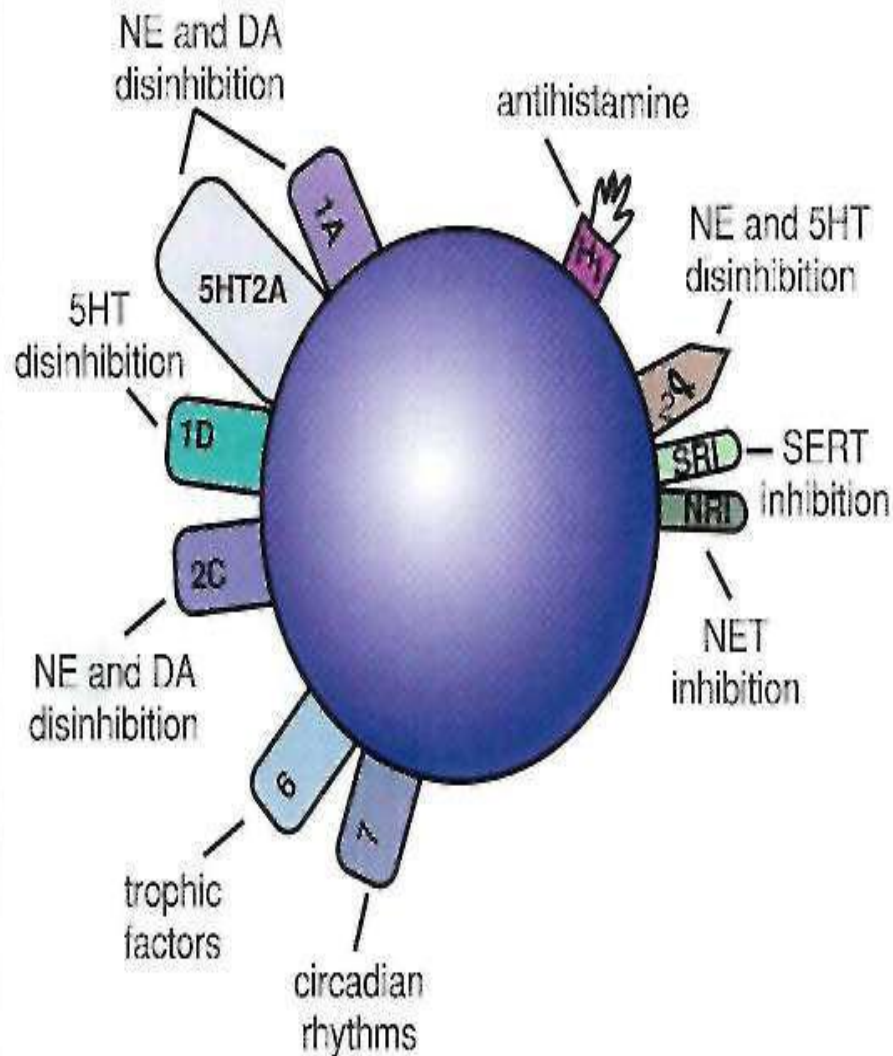
Atipiklerin Yeni Kullanım Alanları

Nörobilimsel Temeller:

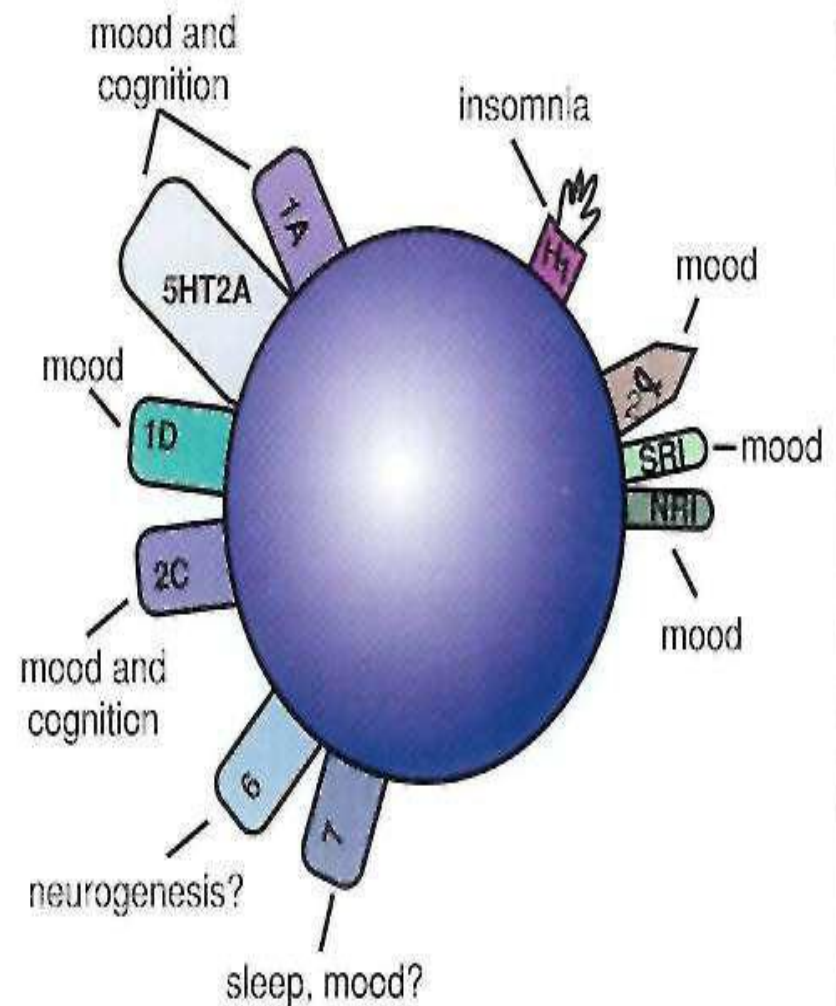
1-Bípolar Bozukluk:

*Akut Mani,
Bípolar Depresyon,
BP idame Tedavisi*

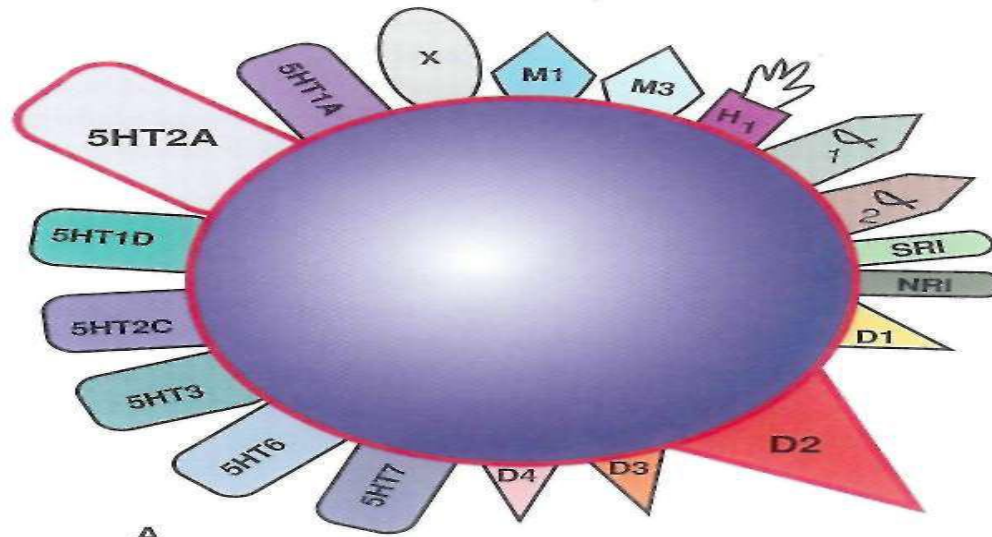
Farmakolojik eylemler



Klinik Etkiler

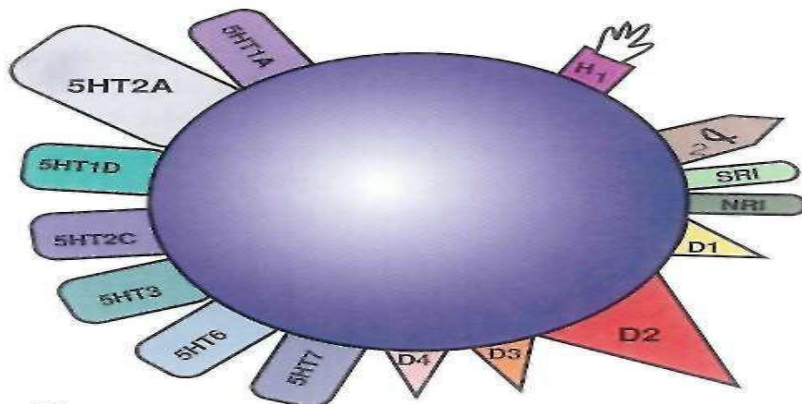


Antipsychotic Binding Properties



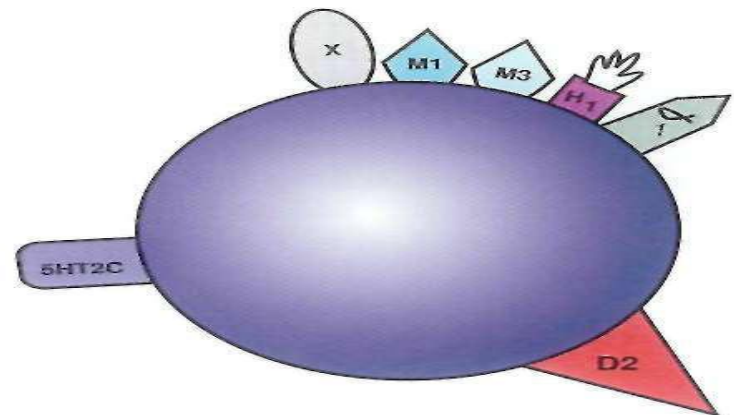
A

Hypothetical Mediations of
Therapeutic Actions

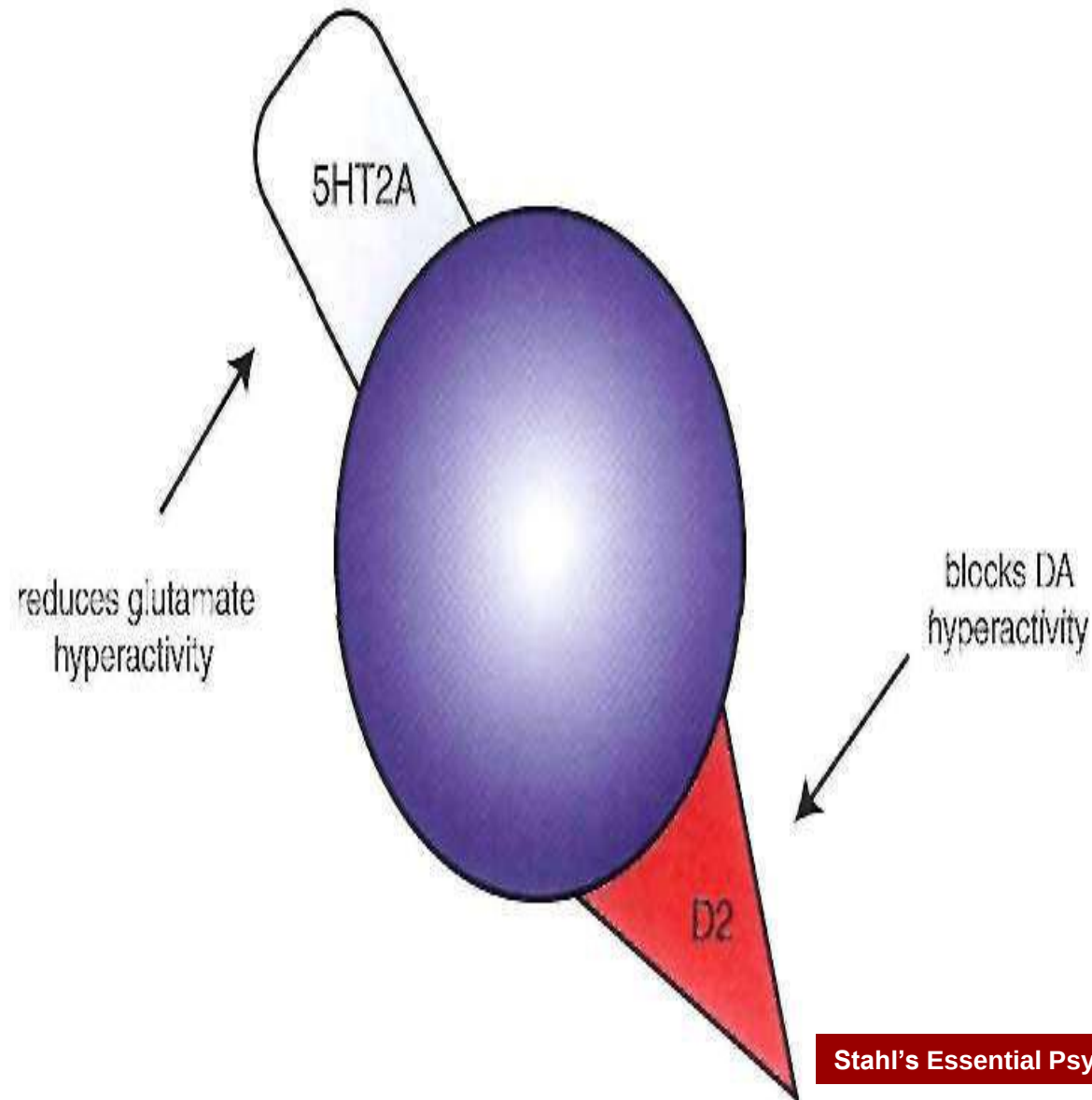


B

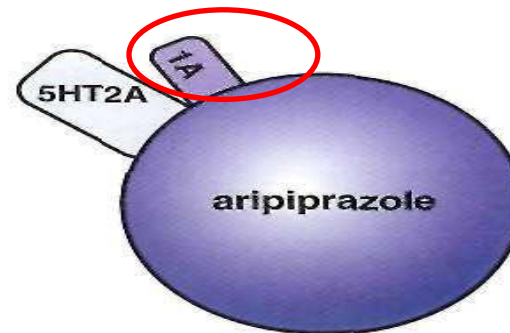
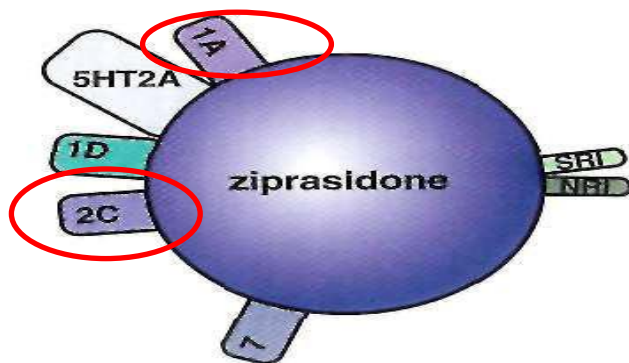
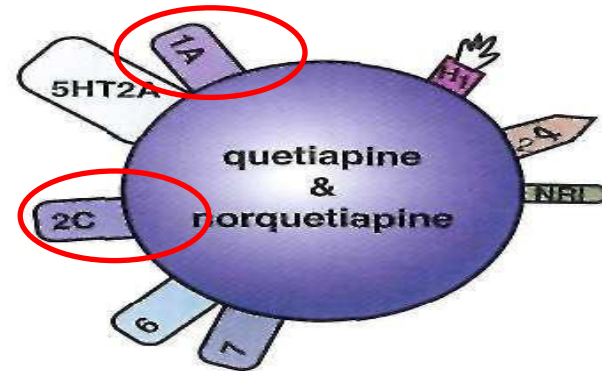
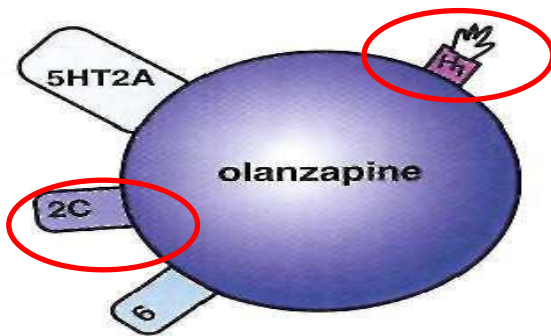
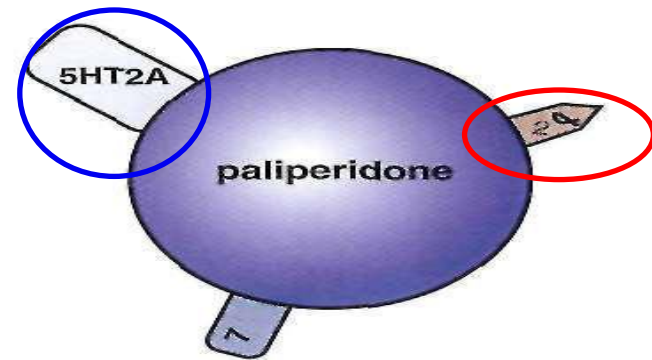
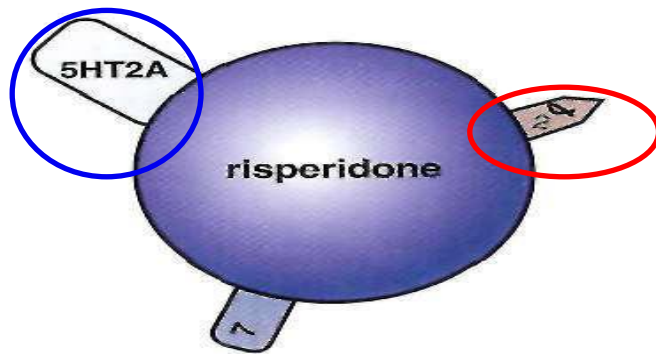
Hypothetical Mediations of
Side Effects



Atypical Antipsychotic Actions in Psychotic and Nonpsychotic Mania



Are Antidepressant Actions of All Atypical Antipsychotics in Bipolar Disorder the Same?

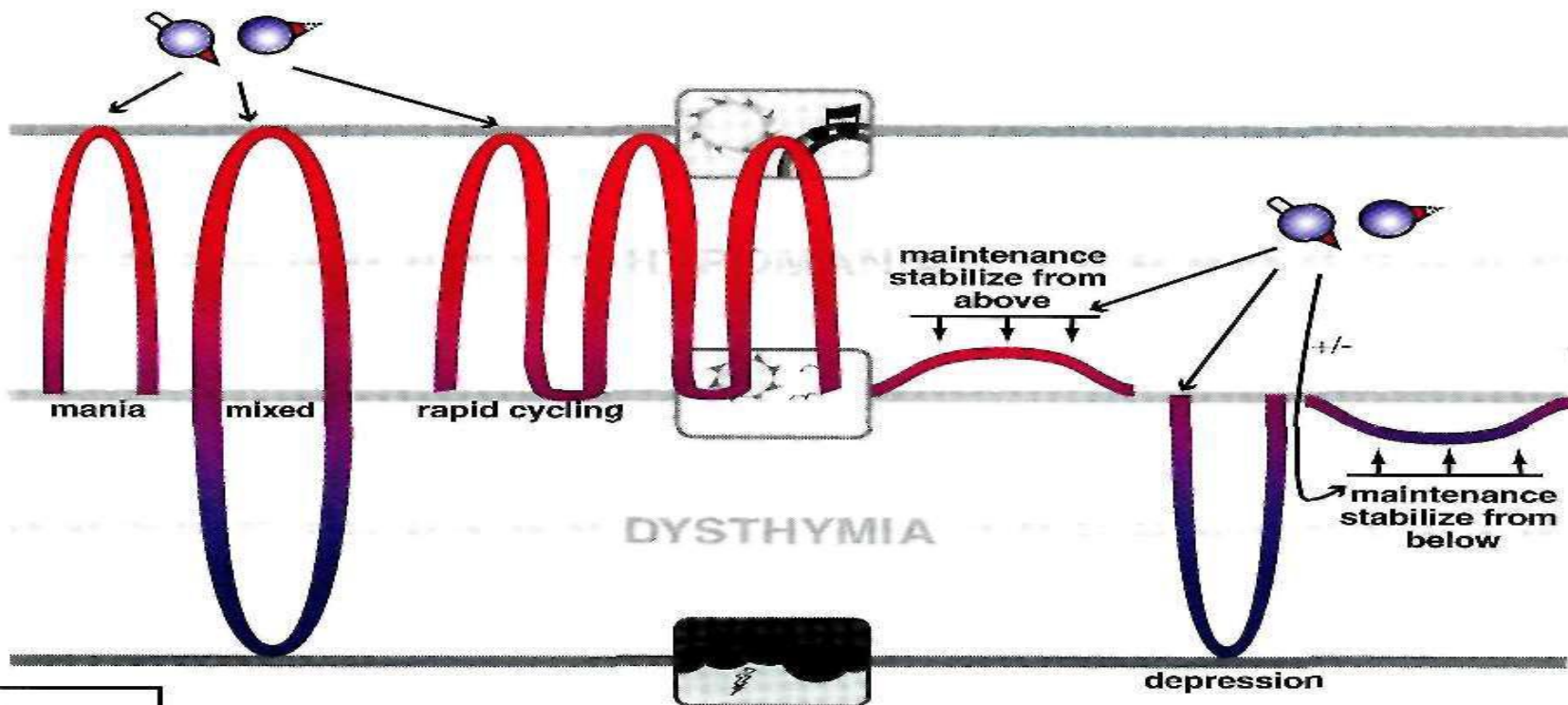


Bipolar Bozukluklarda Yeni Antipsikotikler: *Klinik Veriler*

Akut Mani - Bipolar
Depresyon- İdame
Tedavisinde

- Manik fazın tedavisinde: risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon ve aripiprazol etkililiği ispatlanmıştır.**
- Bipolar bozuklukta (özellikle **aripiprazol ve olanzapin**) de manik nüksün önlenmesi için etkinlik göstermiştir.
- Ketiapin, aripiprazol ve olanzapin bipolar depresyon tedavisinde etkilidir.**

Actions of Atypical Antipsychotics as Mood Stabilizers



Akut manide monoterapi etkililiği ve güvenilirliği - WFSBP kılavuzları, 2009

Antipsikotik ilaç	Etkililik (= <i>Efficacy</i>) değerlendirmesi ^a	Emniyet(= <i>Safety</i>) Değerlendirmesi ^b
Aripiprazol	A	1
Olanzapin	A	2
Ketiapin	A	2
Risperidon	A	1
Ziprasidon	A	1/2 **

^a**Etkililik değerlendirme** = Kanıt düzeyi (KD) A = Kontrollü çalışmalardan tam kanıt, B =Kontrollü çalışmalardan sınırlı pozitif kanıt, C = kontrollü olmayan çalışmalardan veya olgu bildirimleri/uzman görüşlerinde kanıtlar, D = tutarsız sonuçlar, E = Negatif kanıt, F = Kanıt olmaması

^b**Emniyet değerlendirme** = öneri düzeyi CE alındı ve güvenilirlik, tolerabilite, etkileşim potansiyeli ek değerlendirmeleri 1=CEA+iyi risk –yarar oranı, 2=CEA+orta risk yarar oranı
Ziprasidonun güvenilirlik değerlendirme 1'dir, fakat kardiyotoksisite üzerine etkileri, bazı ülkelerde kullanımını kısıtlar. Bu ülkelerde yasal nedenlerle 2 olarak değerlendirilmelidir.

Grunze H ve ark. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85–116.

Dirençli Depresyonlarda Yeni Antipsikotikler

**Ekleme Tedavisi
(Augmentation) Olarak**

Tedaviye Dirençli Depresyonlarda Yeni Antipsikotiklerin Yeri

Mesut Çetin¹



ÖZET:

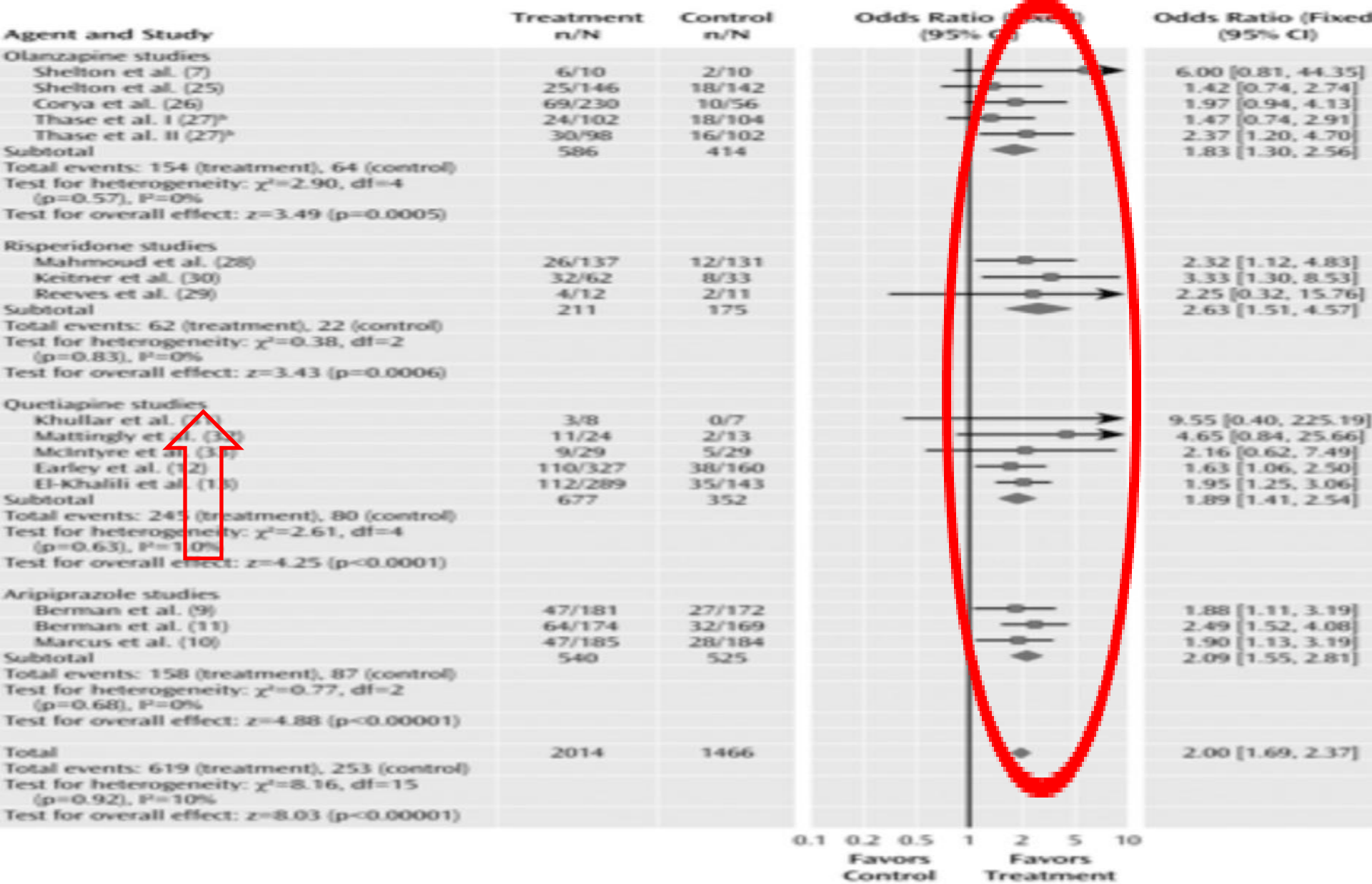
Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri

ABSTRACT:

The place of atypical antipsychotics in the treatment-resistant depressions

Tablo 7: Major depresif bozuklukta plasebo kontrollü atipik antipsikotik ekleme tedavileri (2).

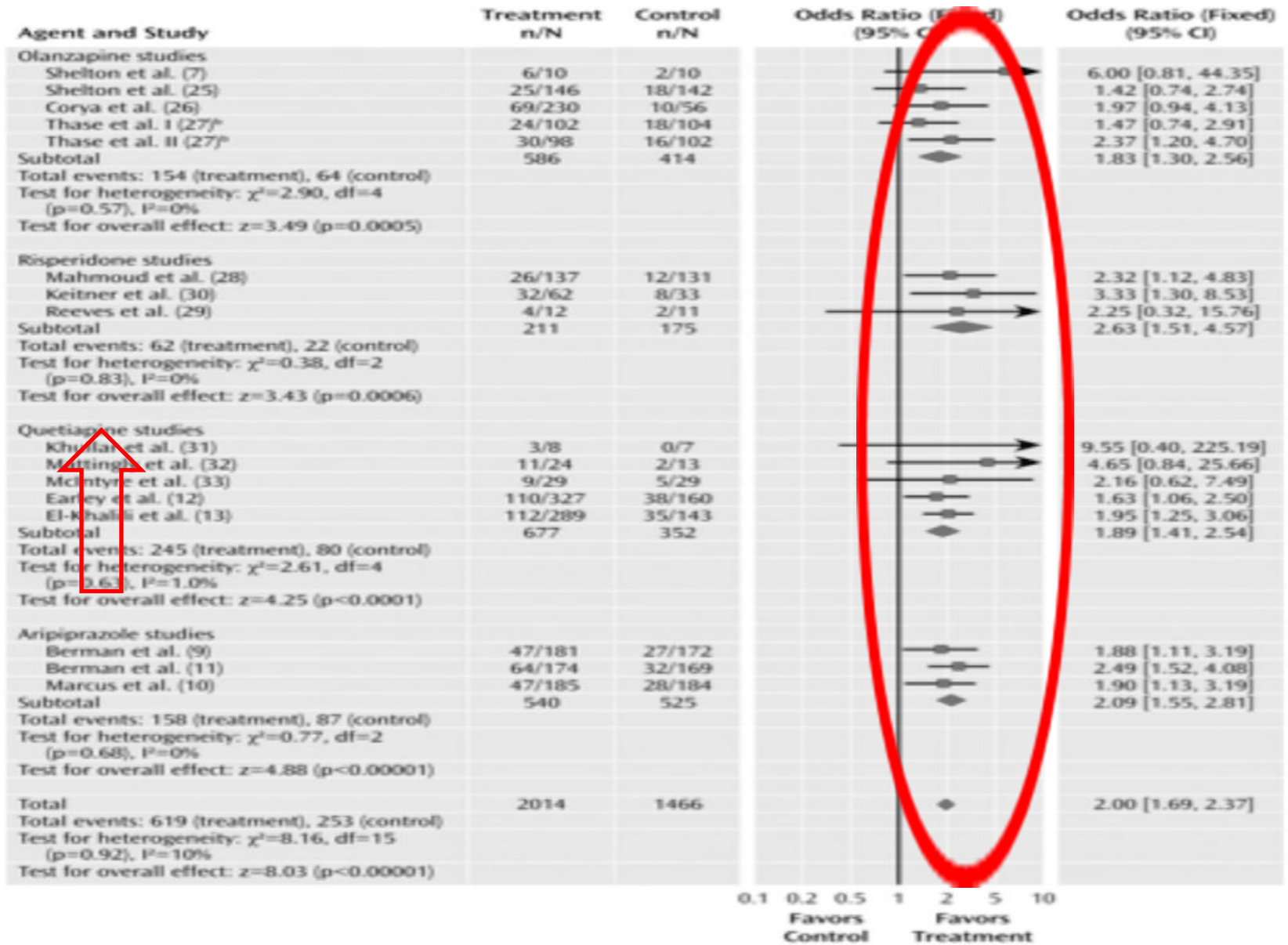
Yazarlar	Yıl	Atipik antipsikotik	Antidepresan	N	Süre (hafta)	Önceki başarısız deneme	Ölçek
Shelton ve ark	2001	olanzapin	fluoksetin	20	8	2 prospektif çalışma	MADRS
Shelton ve ark	2005	olanzapin	fluoksetin	288	8	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Corya ve ark	2006	olanzapin	fluoksetin	286	12	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Thase ve ark	2006	olanzapin	fluoksetin	206	12	1-2 prospektif çalışma	MADRS
Mahmood ve ark	2007	risperidon	çeşitli	268	6	4 hafta prospektif çalışma	HAM-D
Reeves ve ark	2008	risperidon	çeşitli	23	8	3 hafta deneme sonucu	MADRS
Keitner ve ark	2009	risperidon	çeşitli	95	4	En az 5 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Khullar ve ark	2006	ketiapin	SSGi, SNGi	15	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Mattingly ve ark	2006	ketiapin	SSGi, SNGi	37	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
McIntyree ve ark	2006	ketiapin	SSGi, SNGi	58	8	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	HAM-D
Earley ve ark	2007	ketiapin	SSGi, SNGi	487	6	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
El-Khalili ve ark	2008	ketiapin	SSGi, SNGi	432	6	En az 6 hafta bir ilaç denemesi	MADRS
Berman ve ark	2007	aripiprazol	SSGi, SNGi	353	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS
Marcus ve ark	2008	aripiprazol	SSGi, SNGi	369	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS
Berman ve ark	2007	aripiprazol	SSGi, SNGi	343	6	En az 1-3 eski deneme ve bir prospektif deneme	MADRS



^a Odds ratios for remission on drug and placebo are grouped by atypical agent.

^b This report included two separate trials of identical design.

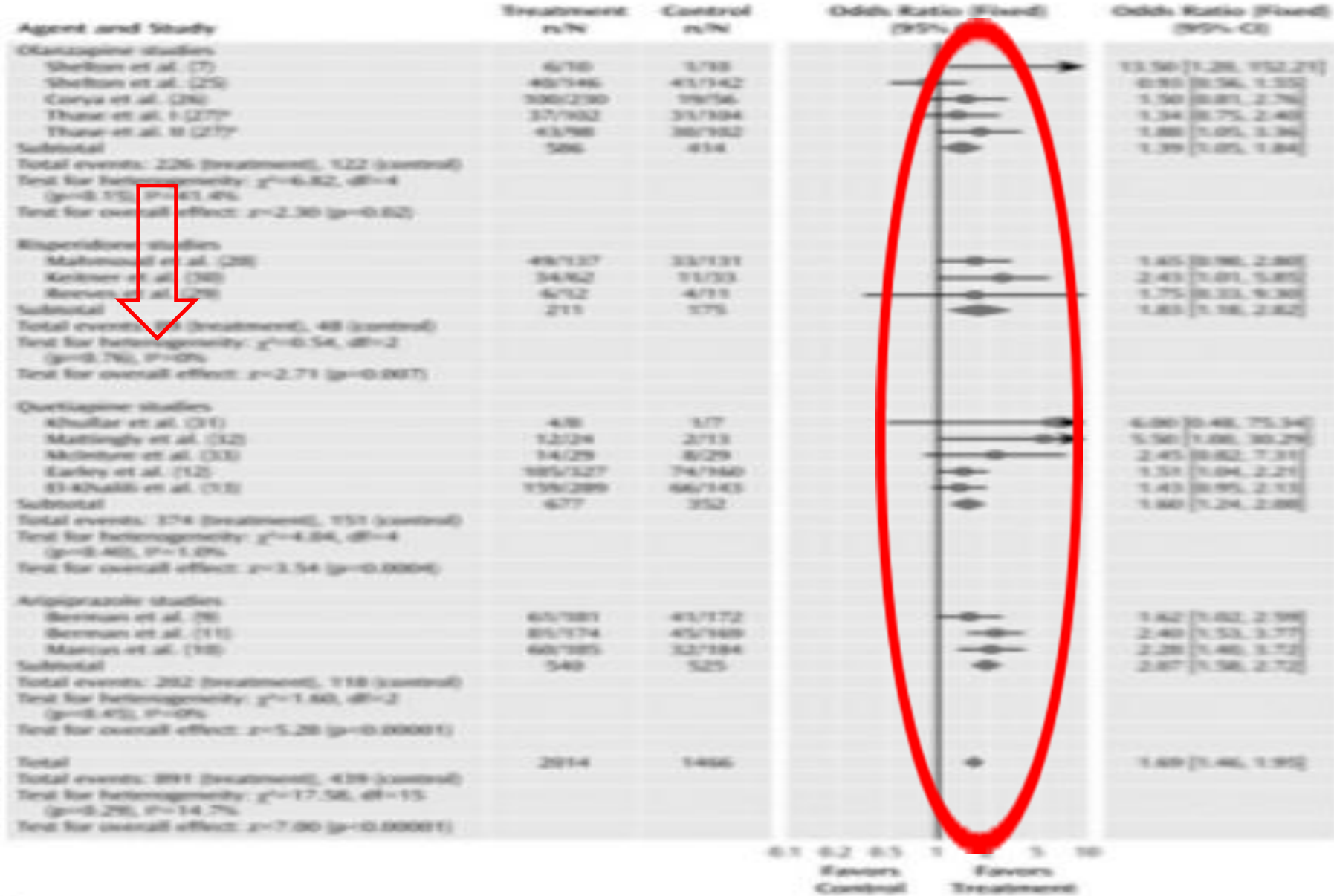
Şekil 1: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların yanıt oranları meta-analizi (2).



^a Odds ratios for remission on drug and placebo are grouped by atypical agent.

^b This report included two separate trials of identical design.

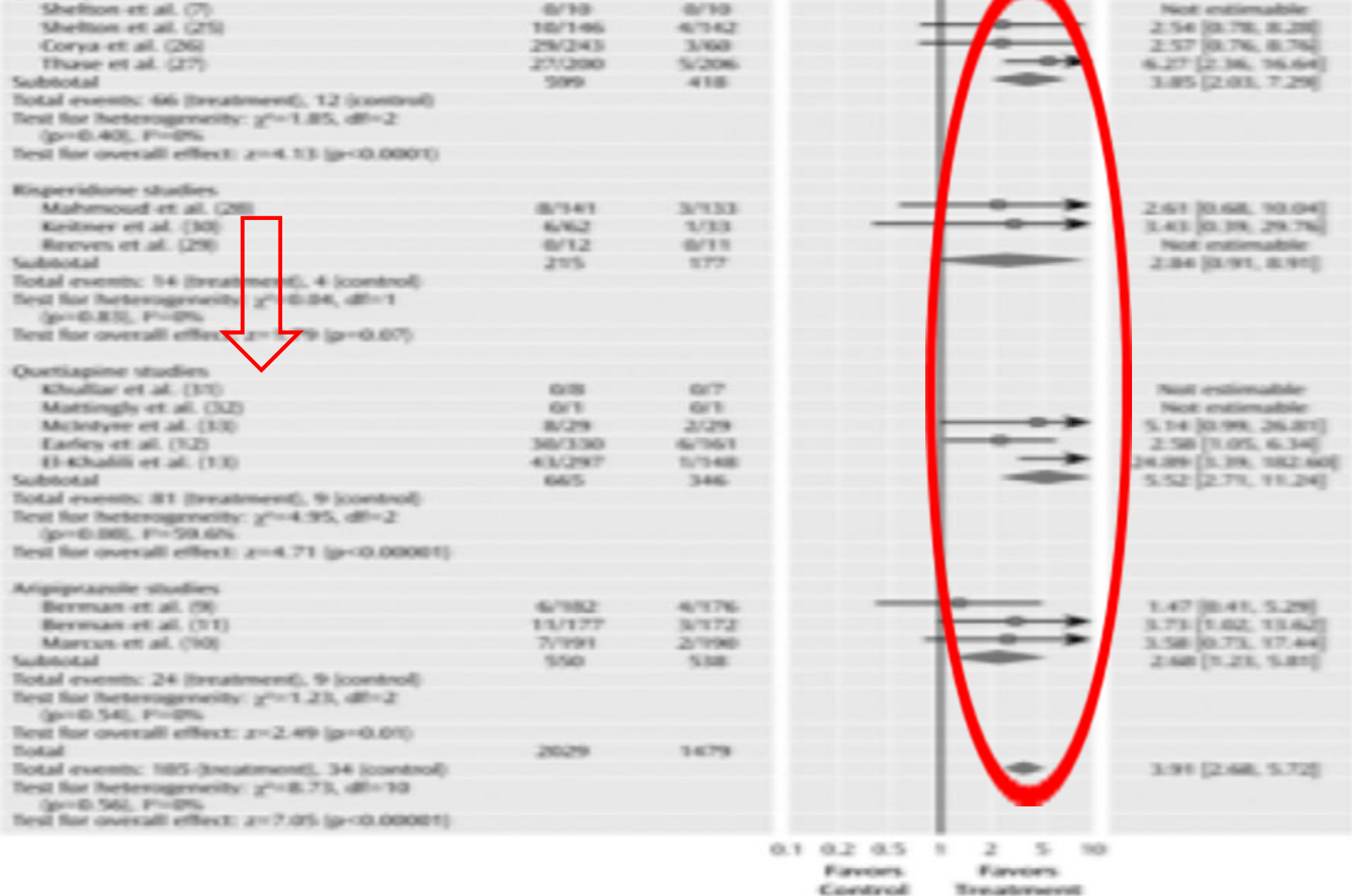
Şekil 2: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların remisyon oranları meta-analizi (2).



* Odds ratios for response on drug and placebo are grouped by atypical agent.

* This report included two separate trials of identical design.

Şekil 3: Major depresif bozukuik tedavisinde atipik antipsikotik ajanla herhangi bir nedenle tedaviyi sonlandırma oranları meta-analizi (2).



Odds ratios for discontinuation rates due to adverse events on drug and placebo are grouped by atypical agent.

Şekil 4: Major depresif bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ajanların yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranları meta-analizi (2).

Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Yeni Antipsikotikler

**Ekleme Tedavisi
(Augmentation) Olarak**

Yaygın Anksiyete Bozukluğunda Yeni Antipsikotikler Ekleme Tedavisi (Augmentation) Olarak

İlaç adı	Çalışma sayısı-Açık prospektif	Toplam Hasta sayısı	Ekleme ilaç dozu mg/gün	HAM-A CGI Anlamli azalma	Yan etkiler	Sonuç
Aripiprazol	4	38	5-30	+	Bulantı, huzursuzluk	
Olanzapin	1	24	5-20	+	Kilo	Yüksek çalışmayı terk Fluoksetin
Ketiapin	3	80	600-800	+	Sedasyon, Kilo	Yüksek çalışmayı terk
Risperidon	2	420	0,25-3	+	Baş ağrısı, kilo	

Obsesif Kompulsif Bozuklukta Yeni Antipsikotikler

**Ekleme Tedavisi
(Augmentation) Olarak**

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif-kompulsif bozukluk

risperidon ve ketiapin için
Orta, olanzapin tutarsız
sonuçlar

Risperidon, olanzapin ve ketiapin standart tedaviye dirençli OKB hastalarında güçlendirme tedavisi olarak kullanılan 12 çalışma belirledi.

9 çalışmalardan elde edilen kanıtların bir orta miktarı bu ilaçların yeterince SRI tedavisine cevap alınamayan hastalarda güçlendirme tedavisi olarak kullanılan klinik olarak önemli bir olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

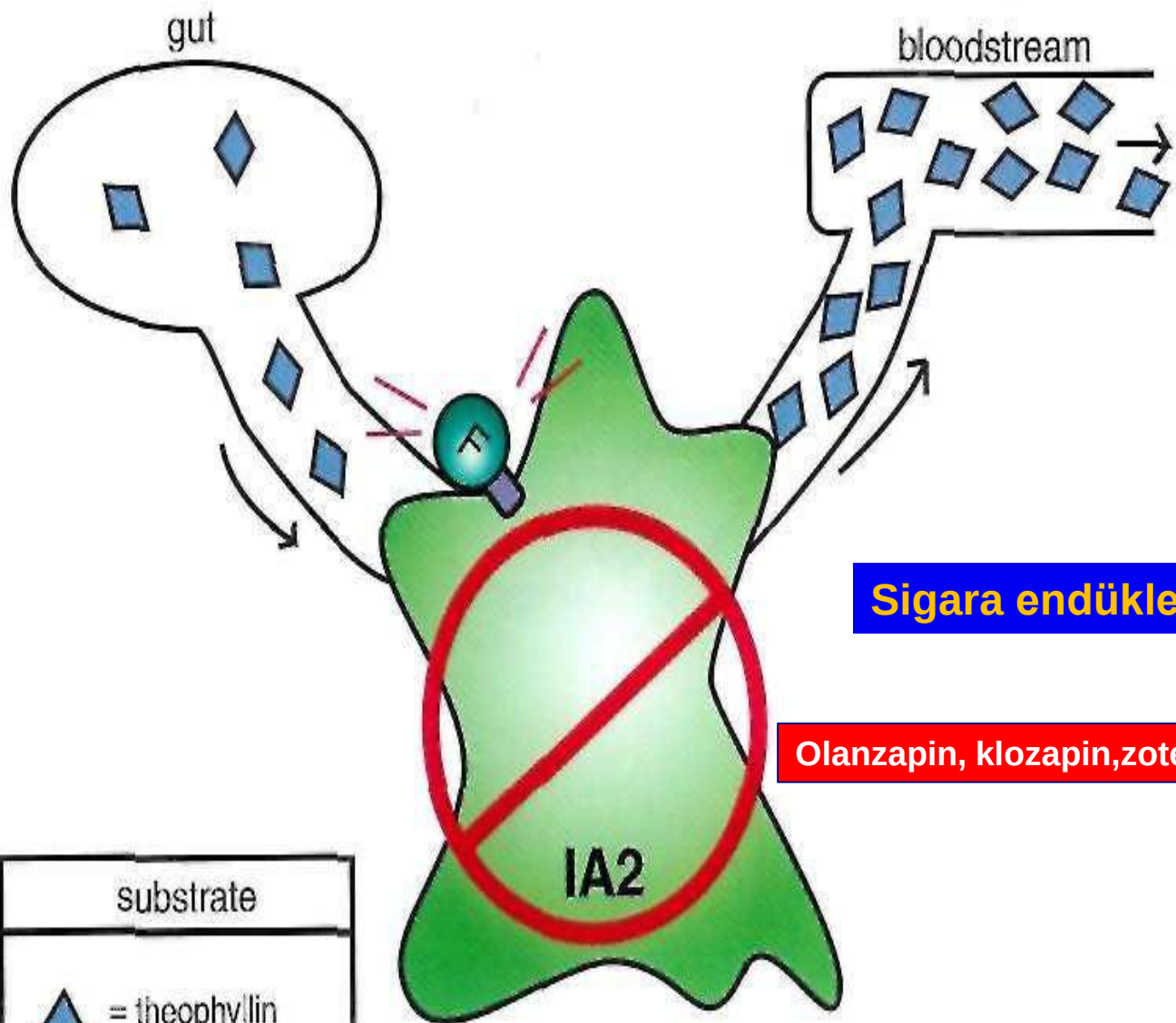
Ziprasidon veya aripiprazol obsesif kompulsif bozukluk için hiçbir çalışma bulunamadı.

SONUÇ:

- Anksiyete Bozuklukları (AB) tedavisinde atipik antipsikotikler: 5-HT_{2A} reseptör antagonizması ve / veya 5-HT_{1A} parsiyel agonistleri, H1 antagonisti etkileriyle katkıda bulunabilirler.
- AB olan hastalarda atipik uygulamalarında sınırlılığı:
 - Çift kör plasebo kontrollü çalışmaların eksikliğidir.
 - Anksiyete bozukluğu çalışmalarda, yüksek plasebo yanıt oranı vardır.
- Birçok çalışma *açık etiketli veya küçük hasta sayıları* objektif derecelendirme ölçekleri genellikle (HAM-A) kullanılmasına rağmen, öznel değerlendirme ölçekleri de (CGI) kullanılmıştır. Çalışmaların açık etiketli olması bir *plasebo yanıtının şansını artmıştır*

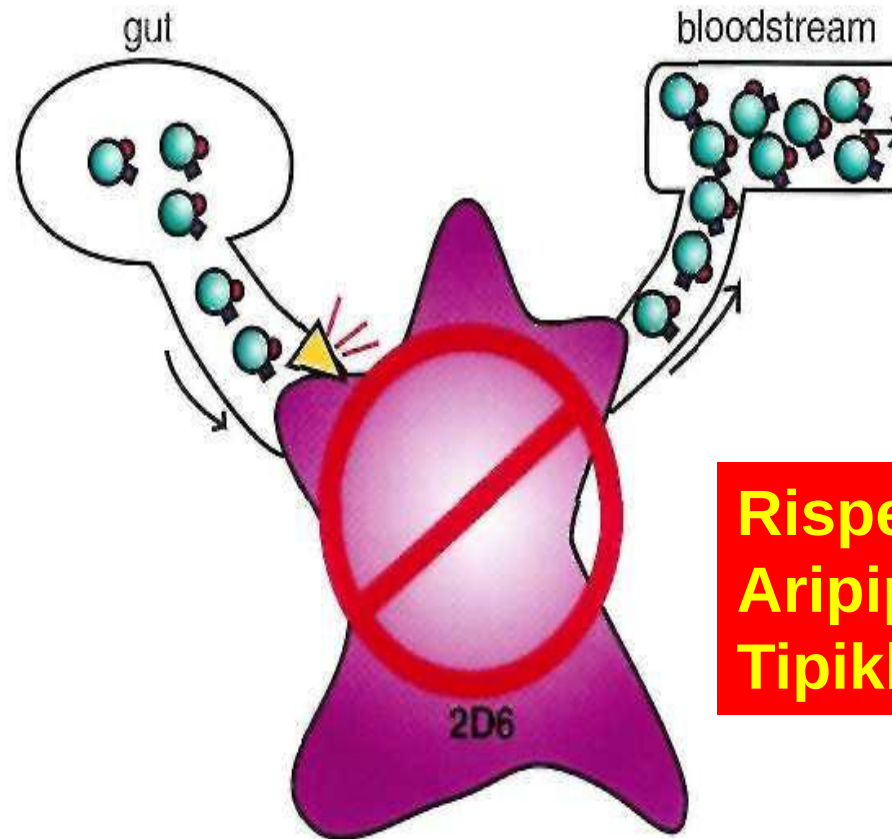
Antipsikotiklerin Diğer İlaçlarla Birlikte Kullanımı

İlaç-ilaç etkileşimleri



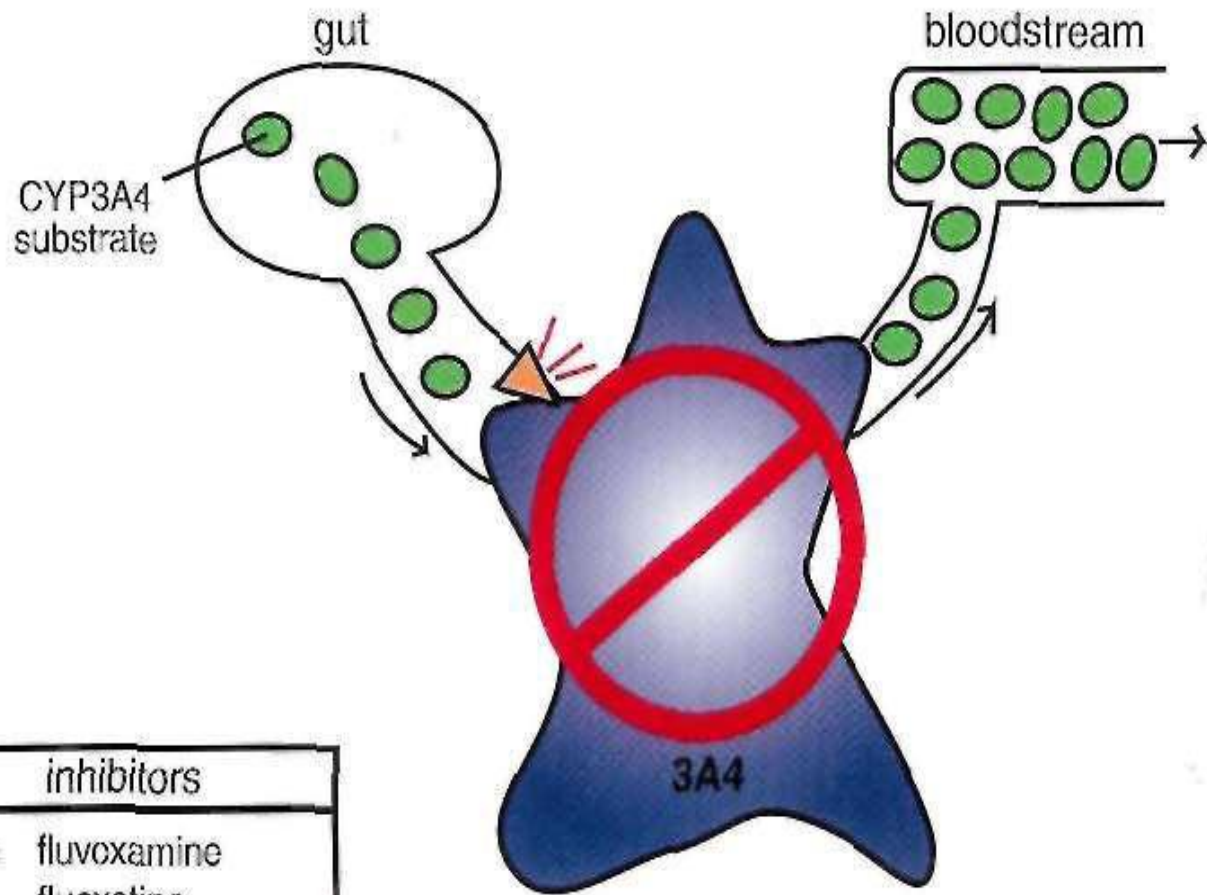
inhibitor	substrate
 = fluvoxamine	 = theophyllin = duloxetine

No Hydroxylation



**Risperidon,
Aripiprazol,
Tipikler**

substrates	inhibitors
 = TCA thioridazine codeine some beta blockers atomoxetine	 = paroxetine fluoxetine duloxetine

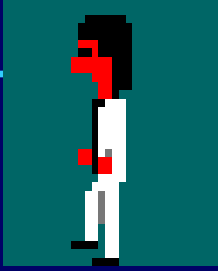


substrates	inhibitors
● = pimozide alprazolam triazolam buspirone HMG-CoA reductase inhibitors (simvastatin, atorvastatin, lovastatin)	▲ = fluvoxamine fluoxetine nefazodone erythromycin ketoconazole protease inhibitors

AP Tedavinin İstenmeyen Etkileri: Yan etkiler sorunu



Antipsikotik Tedavinin Tarihçesi



Tarihsel Perspektif



Rezerpin

Klorpromazin

Flufenazin

Tiyoridazin

Haloperidol

Klozapin

Aripiprazol

Amisülpirid

Risperidon

Klozapin

Zotepin

Olanzapin

Sertindol

Ketiapin

Ziprasidon

Aripiprazol

Paliperidon

Asenapin

1950

1960

1970

1980

1990

1994

1996

1997

2004

2005

2007

2011

Tipik Antipsikotikler= TAP

Yeni (=atipik)

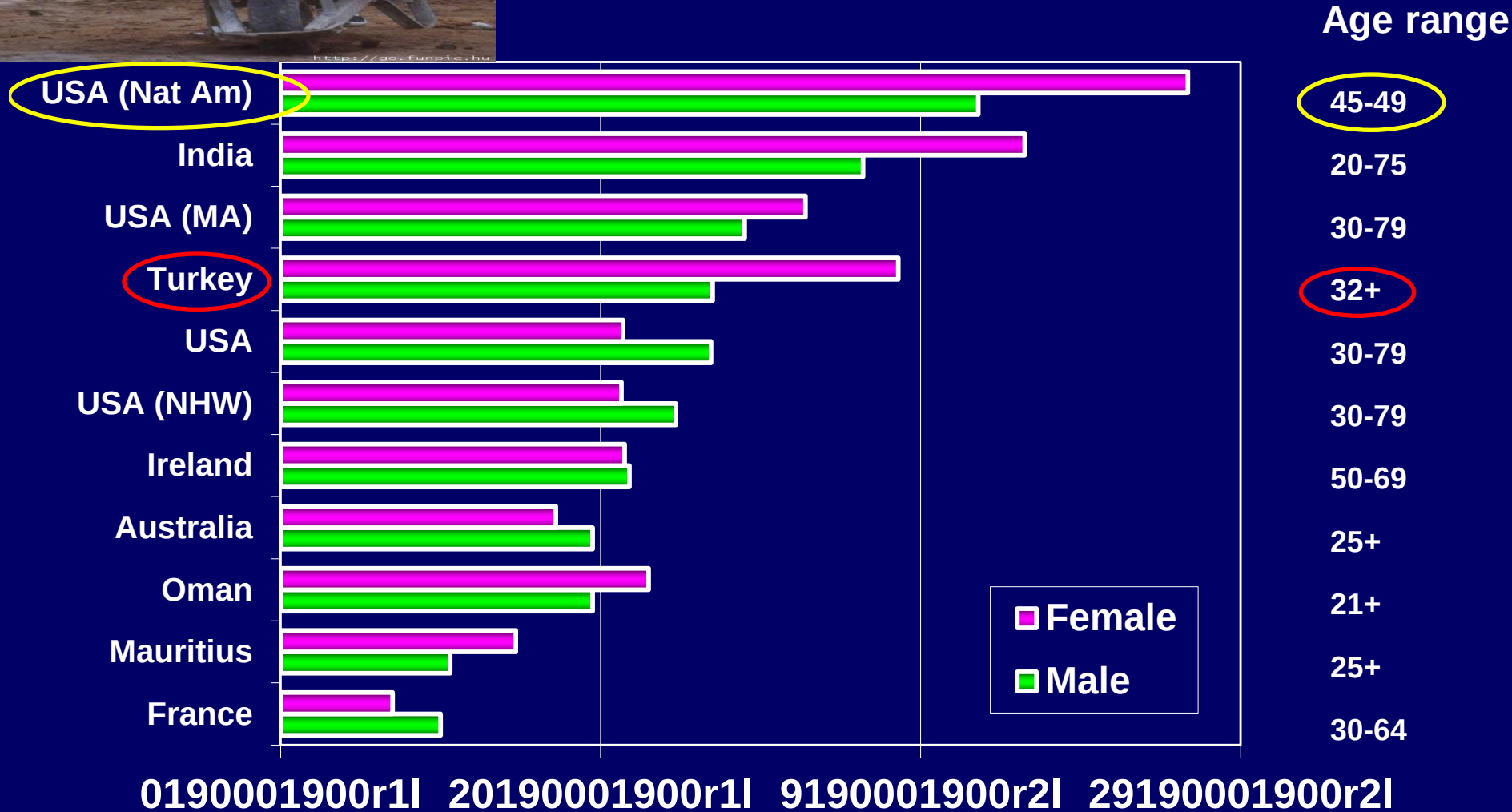
Antipsikotikler = YAP

Yeni Antipsikotiklerin Belli Başlı Yan Etkileri

	Sedasyon	EPS	Orto- statik HT	Kilo artışı	PRL artışı	Salivas- yon artışı	NÖBET	Hema- tolojik	EKG'de QTc uzaması	Diğer
Amisulpirid	++	++	-	++	+++	-	+	+	+	
Klozapin	++++	-	+++++	+++++	+	++++	++++	++++	+	
Risperidon	+	+++	++	++	+++	+	-+	+	+	
Olanzapin	++	++	+	++++	++	++	++	++	+	
Ketiapin	+++	+	++	++	+	+	+	+	+	
Ziprasidon	+	+	+	+	+	-	-	-	+++	
Aripiprazol	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
Zotepin	+	++	+	++	+	+	+	+	+	
Sertindol	+	+	+	++	+	+	+	+	++++	



Dünyada Metabolik Sendrom



Metabolik Sendrom

BEL ÇEVRESİ

Erkeklerde $\geq 94^*$ (102)** cm

Kadınlarda $\geq 80^*$ (88)** cm

+ Aşağıdakilerden en az ikisi

- **TA** $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
- **AKŞ** $\geq 100^*$ (110)** (100)***
mg/ dL
- **Trigliserit** ≥ 150 mg/ dL
- **HDL Kolesterol:**
Erkeklerde < 40 mg/ dL
Kadınlarda < 50 mg/ dL

**The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), JAMA:2001
***ATP IIIA kriteri

*International Diabetes Federation (IDF), Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome April, 14th, 2005 Berlin

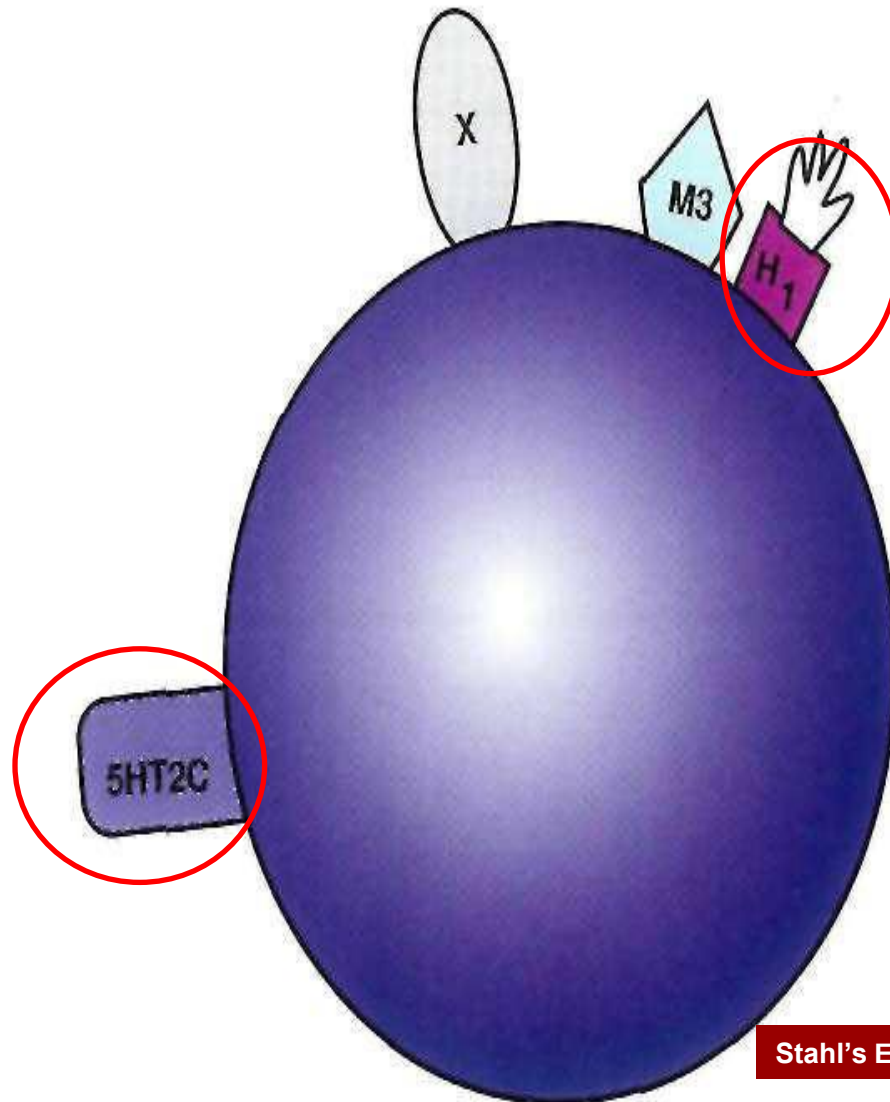
TÜRKİYE'DE METABOLİK SENDROM PREVALANSI

METSAR ARAŞTIRICILARI, 2005 (n=4264)

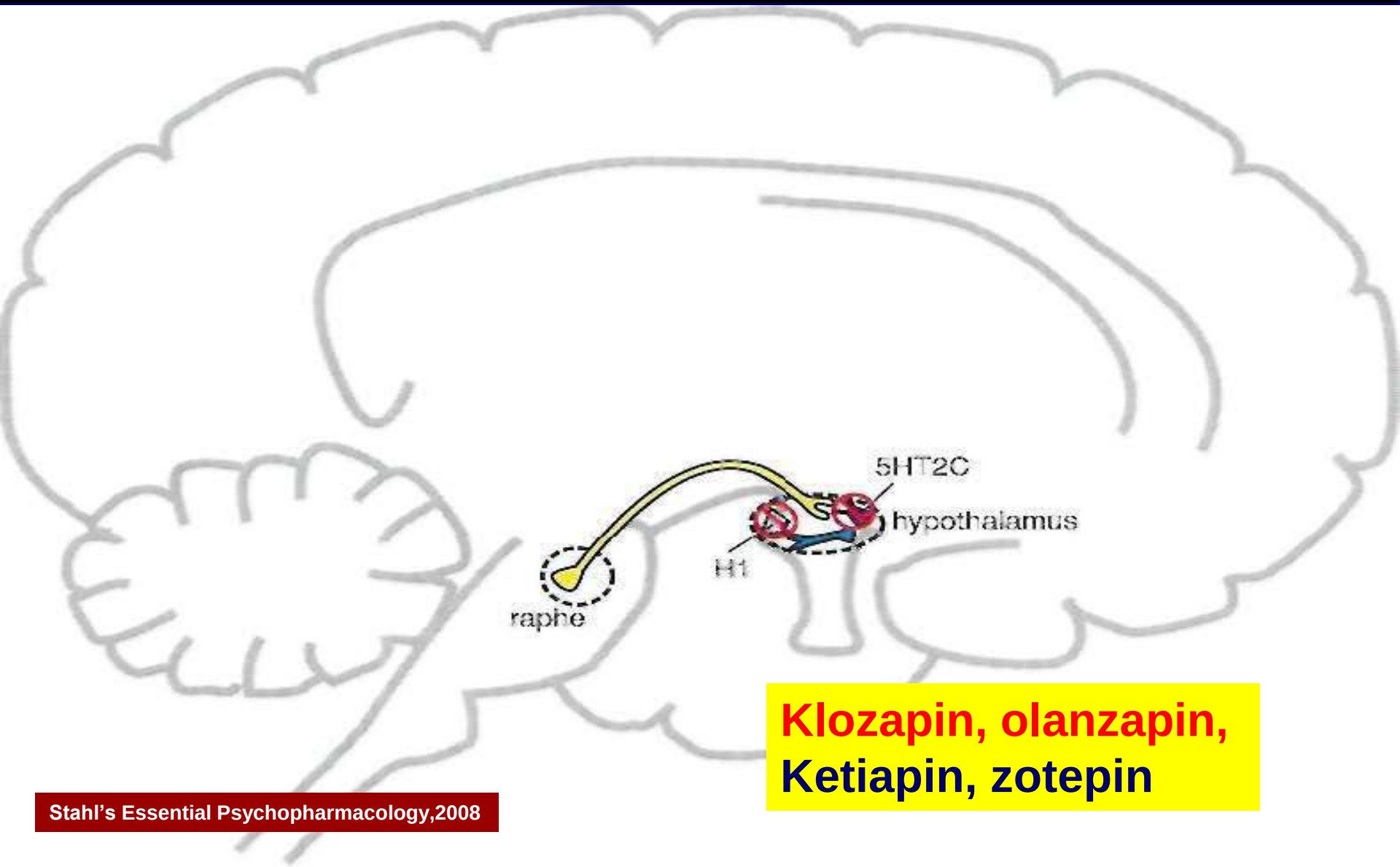
47 ilde
4264 kişide
20 yaş üstü
nüfusun
% 40'ında
Metabolik
Sendrom
saptandı.

	ERKEK %	KADIN %	TOPLAM %
KIRSAL	26.9	41.1	33.9
KENTSEL	28.6	38.8	33.8
GENEL	28	39.6	33.9

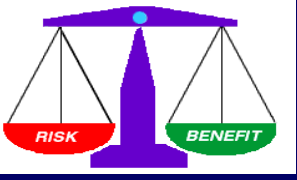
Which Receptors Hypothetically Mediate Cardiometabolic Risk?



Histamin H1 + Serotonin 2C Antagonizması => İŞTAH ARTIŞI



**Klozapin, olanzapin,
Ketiapin, zotepin**



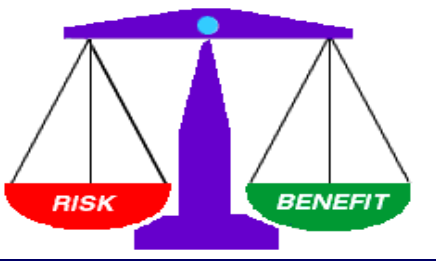
Atipik antipsikotikler ve metabolik sendrom oluşturma riskleri

- Klinik olarak anlamlı kilo artışı riski, glikoz ve lipid metabolizması bozuklukları, **metabolik sendrom oluşturma riski açısından sıralandığında:**

klozapin > olanzapin >

ketiapin= risperidon >

ziprasidon = aripiprazol



Sonuçlar

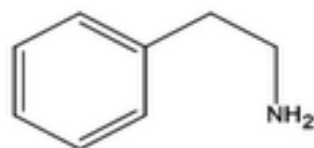
- Psikofarmakolojik tedaviler, genellikle uzun soluklu bir tedavilerdir.
- O yüzden:
 - yan etkisi az, hastaların yaşam kalitelerini bozmayan,
 - maliyeti düşük,
 - kolay kullanılabilir formlarda ilaçlar geliştirilmelidir.
- Psikofarmakoloji tıbbın en hızlı değişim gösteren alanlarından birisidir. Dolayısıyla da bilgilerin ve bilindiği zannedilenlerin sık sık güncellenmesi gerekir.

Bilgileriniz ne kadar güncel !?

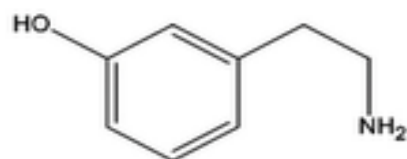
Eser aminleri biliyor musunuz?

Trace Amines

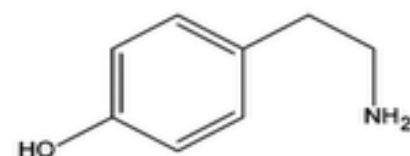
β -phenylethylamine



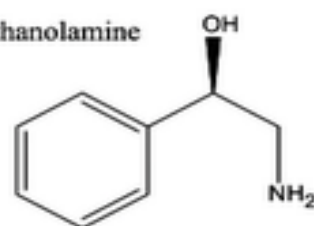
m-tyramine



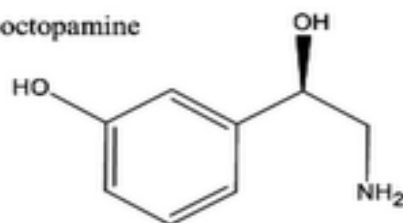
p-tyramine



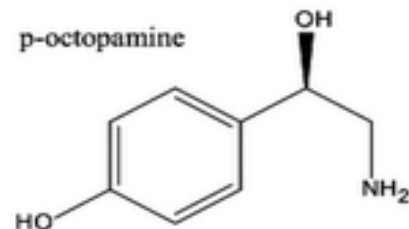
phenylethanolamine



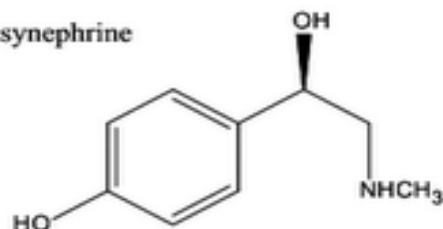
m-octopamine



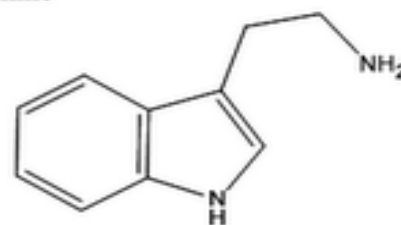
p-octopamine



synephrine

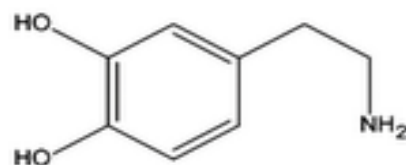


tryptamine

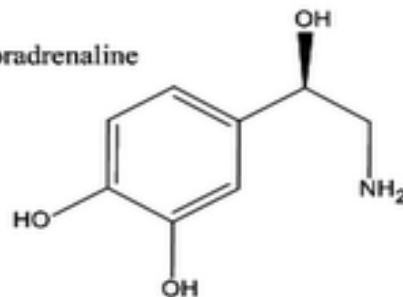


Classical Neurotransmitter Amines

dopamine



noradrenaline



5-hydroxytryptamine

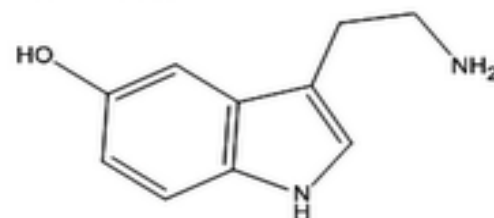


Figure 1: Chemical structures of trace amines and classical neurotransmitter amines.

Eser aminler !?

Gözden Geçirmeler / Reviews

Trace Amines and Their Relevance to Psychiatry and Neurology: A Brief Overview

Deepak Narang, BSc¹, Sara Tomlinson, BSc², Andrew Holt, PhD¹, Darrell D. Mousseau, PhD³, Glen B. Baker, PhD, DSc, FCAHS²

Eser aminler NA, DA, ve / veya 5-HT salımını ve / veya geri alımını değiştirebilirler. Sadece NA, DA, 5-HT'nin plazma membranını geçişinde aktif transportunu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda transmitter veziküllerinin kendilerinin eylem hedefi olan mekanizmaları da etkilerler.



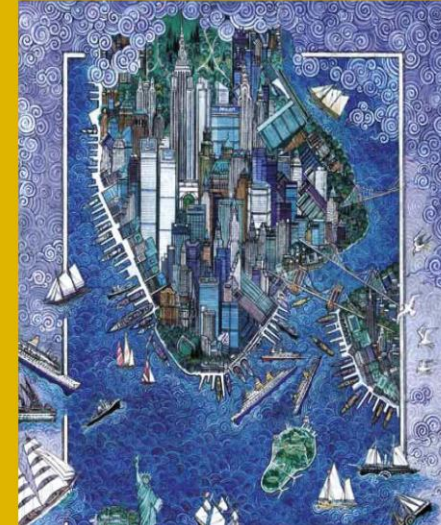
ÇİLT 21, SAYI 1, MART 2011 / VOLUME 21, NUMBER 1, MARCH 2011

Beyond the glutamate N-methyl D-aspartate receptor in major depressive disorder: the mTOR signaling pathway
Karolewicz B., Cetin M., Aricioglu F.

Depression and cardiovascular disease: the need for improved case definition
Perez-Parada J.

The effects of reboxetine and venlafaxine on ECG variables in depressed patients
Eker S. S., Akkaya C., Cangur S., Yuvanc U., Sarandol A., Kirli S

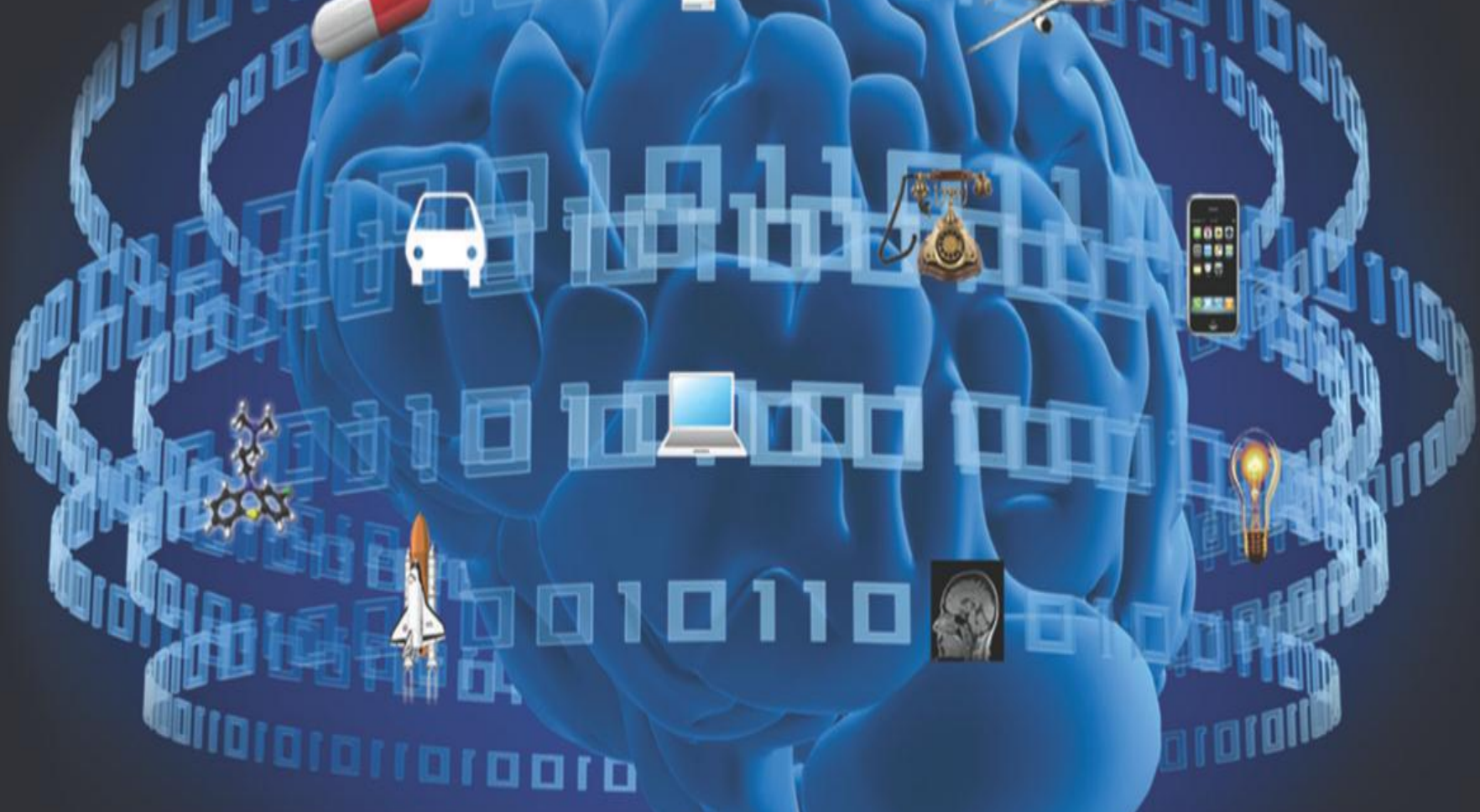
Trace amines and their relevance to psychiatry and neurology: a brief overview
Narang D., Tomlinson S., Holt A., Mousseau D. D., Baker G. B.



www.psikofarmakoloji.org

**TAM METİN
ÜCRETSİZ**

"Innovations and continuity in psychiatry & psychopharmacology: better care for better health."



"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yenilikler ve süreklilik: daha iyi sağlık için daha iyi bakım"



PD Uluslararası Katılımlı

4. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi

"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yeni fikirler ve süreklilik: daha iyi sağlık için daha iyi bakım"

23-27 Kasım 2011

Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TÜRKİYE

www.psikofarmakoloji2011.org

Turkish Association for Psychopharmacology

4th International Congress on Psychopharmacology

"Innovations and continuity in psychiatry & psychopharmacology: better care for better health"

November 23-27, 2011

Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TURKEY

www.psychopharmacology2011.org

ORTAK SEMPOZYUM YAPACAK KURULUŞLAR / JOINT SYMPOSIUMS WITH INTERNATIONAL PARTNER SOCIETIES



Canadian College of Neuropsychopharmacology (CCNP)



Czech NeuroPsychopharmacological Society (CNPS)



Egyptian Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery



Estonian Society of Pharmacology

Hellenic Society for the Advancement of Psychiatry and Related Sciences



Indian Psychiatric Society



International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)



Kognitif ve Davranış Terapileri Derneği



Malaysian Psychiatric Association



DAVET EDİLEN ULUSLARARASI KONUŞMACILAR / INVITED INTERNATIONAL SPEAKERS

Abdulkadir Bin Abubakar	Serdar Güner	Adrián Llerena	Umi Adzlin Silim
Marwa Farghaly Ahmed	Sherif Hamdy	Peter R. Martin	Constantin R. Soldatos
Ian Anderson	Jaanus Harro	Pavel Mohr	A. Shyam Sundar
Kandasamy Arun	Stefan Hofman	Mona Nada	Tahir Tellioglu
Glen Baker	Jiri Horacek	Tomas Palenicek	Manickam Thirunavukarasu
Ingolf Cascorbi	Cyril Hoschl	Thomas J. Paparrigopoulos	Tonis Timmusk
C. Robert Cloninger	Alan Leslie Hudson	Antigone S. Papavasiliou	Manfred Uhr
Alican Dalkılıç	Nikolaos Kazantzis	Anthony Phillips	Vallo Volke
Rasim Somer Diler	Irving Kirsch	Rusdi Abd. Rashid	Hazli Zakaria
Serdar Dursun	Samet Köse	Hatem Samir Mohammed Shehata	Alexander Zharkovsky
			Joseph Zohar

PD Uluslararası Katılımlı

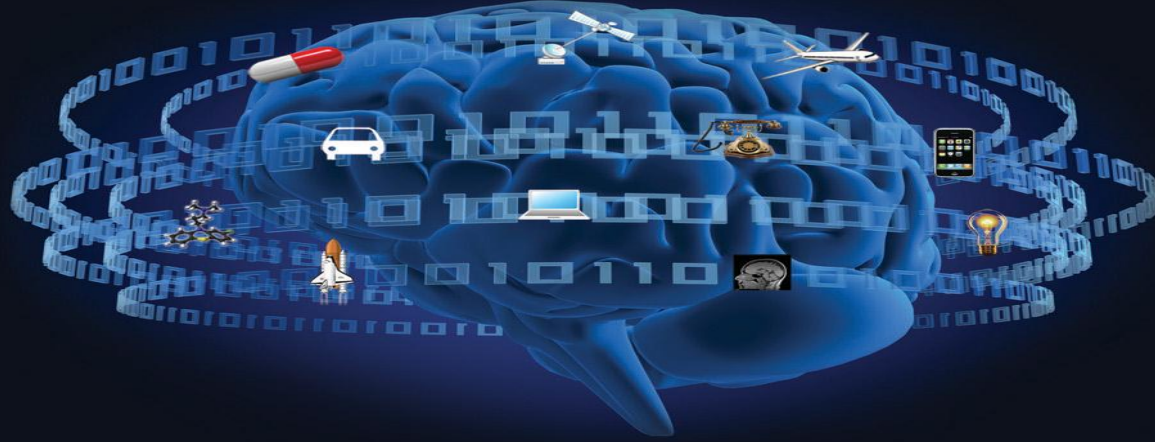
4. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi

*"Psikiyatri ve psikofarmakolojide yeni fikirler ve süreklilik:
daha iyi sağlık için daha iyi bakım"*

23-27 Kasım 2011

Rixos Sungate Hotel Kemer, Antalya - TÜRKİYE

www.psikofarmakoloji2011.org



ORTAK SEMPOZYUM YAPACAK KURULUŞLAR



Canadian College of Neuropsychopharmacology (CCNP)



Czech NeuroPsychopharmacological Society (CNPS)



Egyptian Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery



Estonian Society of Pharmacology

Hellenic Society for the Advancement of Psychiatry and Related Sciences

Indian Psychiatric Society

International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)

Kognitif ve Davranış Terapileri Derneği

Malaysian Psychiatric Association

DAVET EDİLEN ULUSLARARASI KONUŞMACILAR

Abdulkadir Bin Abubakar
Marwa Farghaly Ahmed
Ian Anderson
Kandasamy Arun
Glen Baker
Ingolf Cascorbi
C. Robert Cloninger
Alican Dalkılıç

Rasim Somer Diler
Serdar Dursun
Serdar Güner
Sherif Hamdy
Jaanus Harro
Stefan Hofman
Jiri Horacek
Cyril Hoschl

Alan Leslie Hudson
Nikolaos Kazantzis
Irving Kirsch
Samet Köse
Adrián Llerena
Peter R. Martin
Pavel Mohr
Mona Nada

Tomas Palenicek
Thomas J. Paparrigopoulos
Antigone S. Papavasiliou
Anthony Phillips
Rusdi Abd. Rashid
Hatem Samir Mohammed Shehata
Umi Adzlin Silim
Constantin R. Soldatos

A. Shyam Sur
Tahir Tellion
Manickam Thiruna
Tonis Timm
Manfred U
Vallo Volk
Hazli Zakan
Alexander Zhan

4.UPFK 23-27 Kasım 2011-Antalya Hepinizi Bekliyoruz!



Primum non nocere

Hippocrates MÖ 4.yy



Teşekkürler