

## Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde “Atipiklik” Bir Üstünlük mü?\*

Dr. A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU<sup>1</sup>

### Özet / Abstract

Bu gözden geçirmede şizofreni tedavisinde ilaç seçimine yön vermek üzere öncelikle tipik (TAP) ve atipik antipsikotiklerin (AAP) etki mekanizmaları üzerinde durulacak, özellikle de şizofreni tedavisi bağlamında TAP ve AAP'lerin farklılığının farmakolojik temeline odaklanılacaktır. İlk olarak “atipiklik” kavramıyla ilgili görüşler ele alınacak ve bu kavramı açıklamada en sık kabul gören yüksek serotonin 5HT<sub>2A</sub>/dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonizması oranı ve D<sub>2</sub> reseptörleri ile mezolimbik seçicilik veya daha α zayıf blokaj ile farklı etkileşim varsayımları desteklenen ve eleştirilen yönleriyle tartışılacaktır. İzleyen bölümde TAP ve AAP'lerin etki mekanizmaları reseptör düzeyinde incelenecektir. Atipik AP'lerin D<sub>2</sub> reseptörleri dışında, ilgili güncel bulguların önemi ve tutarlılığı nedeniyle 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, adrenerjik α<sub>1</sub> ve α<sub>2</sub> reseptör etkinlikleri gözden geçirilecek, glutamat modülasyonu ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımı gibi diğer etki mekanizmalarına da değinilecektir. Son bölümde klozapinin şizofreni tedavisindeki üstünlüğüyle ilişkili olabilecek özgül bazı etki mekanizmaları ele alınacaktır. Atipik AP'ler, TAP'lere göre etki mekanizması çeşitliliği sağlamakta ve bu çeşitlilik bağlamında pozitif belirtiler dışındaki belirti kümeleri üzerinde de etkili olmaları olası görülmektedir. Klinik uygulamada klozapin dışındaki AAP'lerin TAP'lere göre gerçek bir üstünlüğünün olup olmadığı halen kanıtlanması gereken bir konudur.

**Anahtar Sözcükler:** Şizofreni, antipsikotikler, etki mekanizmaları

**SUMMARY:** *The Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs: Is Atypicality Superior in Schizophrenia Treatment?*

*This review presents the mechanisms of action of typical and atypical antipsychotic drugs, emphasizing the differences in the pharmacology of these drugs used in the treatment of schizophrenia. Initially, the concept of atypicality will be examined through the 2 most widely accepted hypotheses. Hypotheses concerning a high serotonin 5HT<sub>2A</sub>/dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonism ratio and a special interaction with D<sub>2</sub> receptors via mesolimbic selectivity or a weaker blockade will be discussed. Next, the mechanisms of action of typical and atypical antipsychotics will be explored at the receptor level. Receptor activity of atypical antipsychotics other than D<sub>2</sub> receptors at 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, and adrenergic α<sub>1</sub> and α<sub>2</sub>, along with relevant, currently important, and consistent findings, and other mechanisms of action, such as glutamate modulation and increased prefrontal cortical acetylcholine release will be reviewed. In the final section, some specific mechanisms of action, which might be related to clozapine's superiority in schizophrenia treatment, will be examined. Atypical antipsychotics provide a variety of mechanisms of action as compared to typical antipsychotics, and they might be efficacious in treating symptom domains other than positive symptoms. In clinical practice, the superiority of atypical antipsychotics other than clozapine remains an issue that needs to be proven.*

**Key Words:** Schizophrenia, antipsychotics, mechanisms of action

\*Bu gözden geçirme yazısının içeriği 28 Mart-2 Nisan 2006 tarihinde İstanbul'da yapılan 10. Bahar Sempozyumunda Psikofarmakoloji Çalışma Biriminin düzenlediği “Şizofreni Tedavisinde Atipik Antipsikotik İlaçlar Farklılık Yaratıyor mu?: Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmalarındaki Farklılıklar İlaç Seçimini Etkiler mi?” başlıklı panel oturumunda sunulmuştur.

**Teşekkür:** 10. Bahar Sempozyumunda sunulan bu panele tartışmacı olarak katılan ve kısa süre sonra aramızdan ayrılan çok sevgili Doç. Dr. Murat Rezaki'ye bu çalışmanın içeriğine yönelik önerileri ve her zaman sağladığı destek ve yüreklendirme için teşekkür ediyor, kendisini sevgi, saygı, özlem ve rahmetle anıyorum.

<sup>1</sup>Doç., Hacettepe Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.

Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, e-posta: eanil@hacettepe.edu.tr

## GİRİŞ

Klorpromazinin 1952’de Delay ve Deniker tarafından antipsikotik (AP) özelliğinin olduğu gösterildiğinden beri AP’lerin şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisindeki etki mekanizmaları derinlemesine incelenen bir alan olmuştur. İzleyen yıllarda klozapinin keşfi ve klinik kullanımıyla birlikte “atipik” AP’ler (AAP) kavramı gündeme gelmiştir. Temelde tipik AP’lere (TAP) göre düşük ekstrapiramidal sistem (EPS) bulguları riski taşımaları nedeniyle “atipik” olarak adlandırılan bu “yeni” kuşak AP’ler, 1990 başlarından itibaren yeni üyeleriyle şizofreni tedavisini güçlendirmiştir.

Günümüzde oldukça çeşitlenmiş olan AP’lerin farklı gruplandırmalar altında incelendiği görülmekle birlikte, özetle şu şekilde bir sınıflama uygun olabilir:

### I) Tipik/İlk Kuşak Antipsikotikler

Dopamin reseptör antagonistleri

### II) Atipik/Yeni Kuşak Antipsikotikler

İkinci kuşak: Serotonin dopamin antagonistleri; Benzamidler

Üçüncü kuşak: Kısmi dopamin agonistleri (Dopamin sistem dengeleyicileri)

## I) TİPİK/İLK KUŞAK ANTİPSİKOTİKLER

Tüm TAP’lerin ortak ve temel etki mekanizması dopaminerjik D2 reseptörlerine yüksek ilgi (afinite) ve antagonizma göstermeleridir ve bu ilaçların tedavi edici dozları ile D2 reseptörlerine bağlanma ilgileri arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. In vivo pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmaları da dopamin reseptör tutulumunun AP yanıt ve yan etkiler ile ilişkisini göstermiştir (Miyamoto ve ark. 2005). Bu çalışmalarda AP etkinin % 65-70 striatal D2 reseptör blokajı ile ilişkili olduğunu, % 80’nin üzerindeki D2 reseptör blokajının ise EPS yan etki riskini arttırdığı saptanmıştır (Farde ve ark. 1992). Görüntüleme çalışmaları TAP’lerin tedavi edici dozlarının limbik kortikal alanda ve striatumdaki D2 reseptörlerini yüksek ve eşit oranlarda bloke ettiğini gösterdiğinden TAP’lerle EPS yan etki riskini en aza indirmek için % 65-80 D2 blokajı aralığı tedavi edici pencereyi oluşturmakta ve bu nedenle “eşik” olarak nitelendirilmektedir. Ancak reseptör işgali modelinin de sınırlılıkları bulunmaktadır. Bazı hastalar, bu aralığın altındaki işgal oranlarında tedaviye yanıt verirken, bazı hastalar yeterli D2 blokajına rağmen tedaviye yanıt vermemektedir (Kapur ve ark. 2000). Düşük doz haloperidolün (2-5 mg/

gün) % 60-80 D2 blokajı oluşturmaya beklenirken, günlük pratikte bu dozların 5-20 katı kullanılabilmektedir. Bu durumun uzun süreli TAP kullanımıyla oluşan D2 aşırı duyarlılığıyla ilişkili reseptör sayısında artışa bağlı olduğu, bu nedenle de kronik hastalarda dopaminerjik ileti üzerinde aynı etkiyi sağlamak için doz artışı gerekebileceği belirtilmektedir (Kapur ve ark. 2000, Waddington ve ark. 2003, Miyamoto ve ark. 2005).

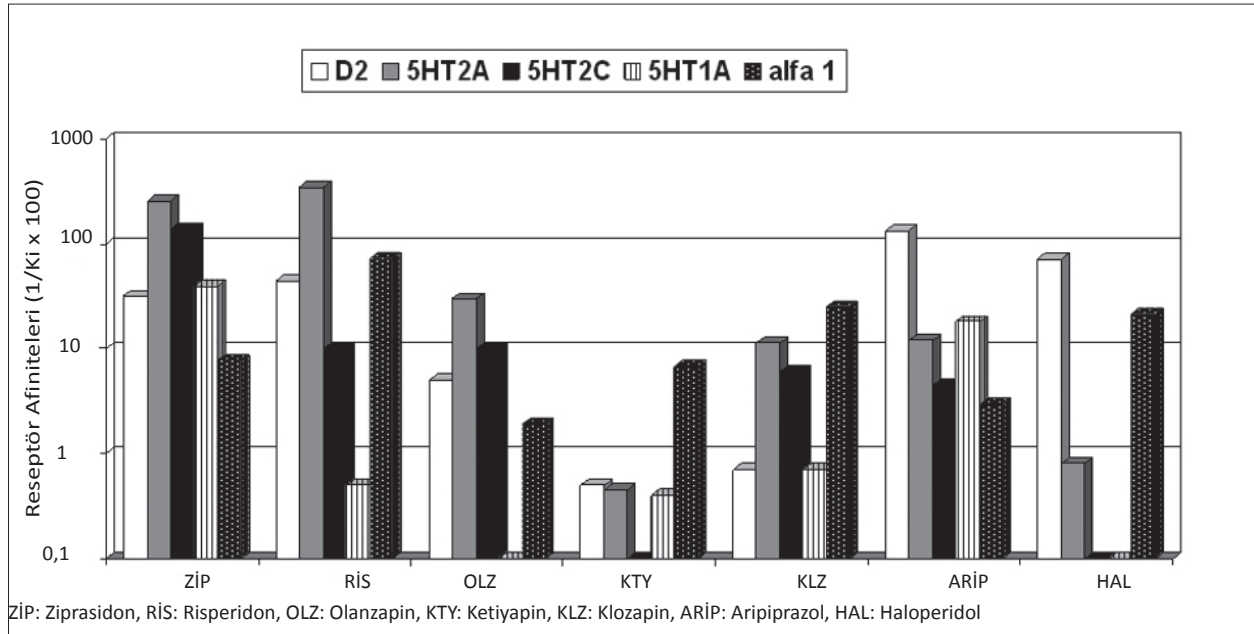
Antipsikotiklerin hızla sağladığı striatal D2 reseptör blokajı, tedaviye yanıtın yavaş ve zamana bağlı ortaya çıkışıyla uyumlu değildir. Bu ilaçlar akut olarak postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke etmekte ve bunu presinaptik dopamin etkinliğinde artış izlemektedir. Dopamin metabolizması ve dopaminerjik nöronların ateşlemesindeki bu artışa “depolarizasyon aktivasyonu” denilmektedir. Bu erken yanıt daha sonra presinaptik dopamin etkinliğinin baskılanması izlemektedir ve bu süreç klinik yanıt için gereken zamana denk düşmektedir. Hem substantia nigra pars kompakta (A9), hem de ventral tegmental alandaki (A10) aktif dopamin nöronlarındaki bu kendiliğinden ortaya çıkan azalma “depolarizasyon inaktivasyonu (bloğu)” olarak tanımlanmaktadır (Chiodo ve Bunney 1983, Miyamoto ve ark. 2005).

## II) ATİPİK/YENİ KUŞAK ANTİPSİKOTİKLER

Atipik AP’lerin TAP’ler gibi etkilerini açıklayan tek bir mekanizmadan bahsetmek güçtür, ancak AP etki için belirli düzeyde D2 reseptör antagonizması yine bu ilaçlar için de ilk koşuldur. Ekstrapiramidal sistem yan etki özellikleri de dahil olmak üzere diğer yan etkileri ve reseptör etkinlikleri belirgin farklılıklar gösteren bu “yeni kuşak” AP’leri bir grup altında toplamamızın ne derece doğru olduğu tartışılabilir. Ancak “atipiklik” kavramı bu grubu TAP’lerden ayrı ve farklı bir yere oturtması ve tarihi anlamından dolayı yine de özelliğini korumaktadır. AAP ve TAP’ler arasındaki farklılığın farmakolojik temeline yönelik değişik varsayımlar bulunmakla birlikte günümüzde iki temel varsayım ön plana çıkmaktadır (Abi-Dargham ve Laruelle 2005). Bu iki varsayıma göre AAP’lerin:

II. 1) Dopamin (DA) ve serotonin (5-hidroksi triptamin/5-HT) sistemlerinin her ikisi ile de etkileşim ve yüksek 5HT<sub>2A</sub>/D2 reseptör antagonizması oranına sahip olduğu,

II. 2) Dopamin D2 reseptörleri ile 1) mezolimbik seçicilik veya 2) daha zayıf blokaj ile farklı bir etkileşim biçimi sergilediği düşünülmektedir ve bu iki varsayım aşağıda detaylı incelenmektedir.



**ŞEKİL 1.** Farklı Antipsikotiklerin 5HT2A, 5HT2C, 5HT1A,  $\alpha$ 1/D2 Reseptör Bağlanma İlgileri (Schmidt ve ark. 2001, Shapiro ve ark. 2003).

“Atipiklik” üzerine olan varsayımların ele alındığı bölümleri, AAP’lerin farklı reseptör etkinlikleri ve klinik anlamı (II. 3), atipik özelliklerle ilişkili diğer mekanizmalar (II. 4) ile klopazapinin üstün etkisiyle ilişkili özgül mekanizmalar alt bölümleri (II. 5) izleyecektir.

## II. 1) Serotonin-dopamin antagonizması varsayımı

Serotonin-dopamin antagonizması varsayımı (Meltzer ve ark. 1989) antipsikotik ilacın 5HT2A reseptöründe, D2 reseptörüne ilgisinden daha yüksek bir orana sahip olmasının “atipikliği” belirlediğini ve bu AP’lerin artmış etki ve azalmış EPS yan etkilerine yatkınlığını açıkladığını öne sürmektedir. Bu varsayım paralelinde ilk “atipik” AP olan klopazapinden sonra benzeri özellikler taşıdığı düşünülen diğer serotonin- dopamin antagonistleri ketiyapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon gibi AAP’ler geliştirilmiştir.

Seçici 5HT2A reseptör antagonisti olan M-100907’nin haloperidol ile kıyaslandığında şizofrenide monoterapi olarak etkisiz olması sadece 5HT2A antagonizmasının AAP’lerin etkisini tek başına açıklayamayacağını göstermektedir (de Paulis 2001). Ancak yapılan hayvan çalışmalarında 5HT2A ve D2 reseptör antagonizması birleşiminin şizofreni tedavisinde pozitif, negatif ve bilişsel belirtileri düzeltmeye etkisi ile ilişkili kanıtlar sınırlı sayıda olmakla birlikte mevcuttur. Bu kanıtlara hayvan modellerinde 5HT2A/2B/2C reseptör antago-

nisti ritanserinin ve seçici D2/D3 reseptör antagonisti olan raklopridin birlikte verilmesi örnek olarak verilebilir. Bu iki ilaç birlikte verildiğinde, AP etkiyi gösteren klasik bir test olan “koşullanmış kaçınma yanıtını” bloke edici etkinin arttığı gösterilmiştir (Wadenberg ve ark. 1996). Aynı zamanda beyinde DA salınımları üzerine tek başına etkisi bulunmayan ritanserinin, raklopridin ile birlikte verildiğinde prefrontal kortekste (PFK) DA salınımını arttırdığı, striatumda DA salınımını ise etkilemediği gösterilmiştir (Andersson ve ark. 1995). Diğer bir çalışmada, sıçanlara M 100907 ve 0.1 mg/kg gibi düşük doz (% 80’den düşük D2 işgali oluşturacak) haloperidolün bir arada verilmesiyle kortikal DA salınımlarıyla ilgili güçlendirici bir birleşik etki (sinerji) sağlanmış, haloperidol yüksek doza çıkıldığında ise kortikal DA salınımları bu tür bir etki gözlenmemiştir (Liégeois ve ark. 2002). Bu çalışma güçlü 5HT2A antagonizmasının zayıf D2 reseptörü blokajı ile bir arada olmasının önemine işaret etmektedir; kortikal DA salınımları açısından klopazapin benzeri bir özelliğin nigrostriatal işlevleri az düzeyde etkileyen bir dozda uygulanan haloperidol ile 5HT2A reseptör antagonistlerinin beraber kullanımıyla oluşabileceğini düşündürmektedir (Meltzer ve ark. 2003). Şizofreni hastalarında yapılan çift kör plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise düşük doz haloperidole ritanserinin eklenmesinin negatif belirtilerin düzelmesine de katkısı olduğu gösterilmiştir (Duinkerke ve ark. 1993). Serotonin 5HT2A antagonizmasının olası rolünü incelemek açısından dopamin D2 antagonistleri ve M-100907 gibi seçici 5HT2A reseptör

antagonistlerinin beraber kullanımlarını inceleyen çalışmalara gereksinim vardır (Miyamoto ve ark. 2005).

Serotonin 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> antagonizması varsayımına yönelik çeşitli eleştiriler bulunmaktadır. Bu eleştiriler özellikle aşağıda detaylı olarak aktarılan hızlı ayrılma/“vur kaç” varsayımını öne süren araştırmacılar tarafından getirilmektedir ve en önemlileri şu şekilde sıralanabilir (Seeman 2002).

1) Remoksiprid ve amisulpirid gibi AP’ler atipik özellikler gösteren AP’ler olmakla beraber 5HT reseptörlerini işgal etmemekte ve diğerlerinden ayrılmaktadırlar. 5HT reseptörlerinin blokajı AP etki için gerekli değildir.

2) M 100907 ile seçici 5HT<sub>2A</sub> reseptör blokajının rakloprid ile oluşturulan D<sub>2</sub> reseptör blokajıyla oluşturulan katepsiyi arttırdığı yönünde bulgular bulunmaktadır (Wadenberg ve ark. 2001).

3) Serotonin 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> varsayımı doğrultusunda TAP ve AAP’ler arasında keskin bir sınır çizilememektedir ve bu varsayımla D<sub>2</sub> reseptörlerine gevşek bağlanma varsayımına göre atipik olarak nitelenebilecek antipsikotikler arasında daha fazla sayıda kural dışı kalan antipsikotik bulunmaktadır.

4) Yüksek 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> oranı EPS bulgularını tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Örneğin risperidon (6mg/gün) ile yüksek 5HT<sub>2A</sub> reseptör işgali (% 95) gözlenmekle beraber hastaların çoğunda EPS bulguları önlenememiştir (Nyberg ve ark. 1996). Aynı zamanda klorpromazin 5HT<sub>2A</sub> reseptörlerini bloke etmekle birlikte yine de EPS belirtilerine neden olabilmektedir (Trichard ve ark. 1998).

5) Yapılan PET çalışmalarında 5HT<sub>2A</sub> reseptörlerindeki blokajın AP etki için gerekli olan veya EPS bulgularının ortaya çıktığı D<sub>2</sub> işgali aralığını değiştirmedığı gösterilmiştir (Kapur ve ark. 1999).

6) Serotonin 5HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> oranı, sadece D<sub>2</sub> reseptörlerine olan ilginin artırılması veya azaltılması ile değiştirilen ve oluşturulan izomerlerle atipik özellikler sağlanabilmekte veya atipik özellikler yok edilebilmektedir. Örneğin bir AAP olan klozapinin izomeri olan izoklozapin ile D<sub>2</sub> reseptör ilgisi artırılarak 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> oranı düşürülmekte ve atipik özellikler ortadan kalkmaktadır (Kapur ve ark. 2002). Tersine, bir TAP olan loksapinin izomeri olan izoloksapin ile D<sub>2</sub> reseptör ilgisi azaltılarak 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> oranı yükseltilebilmekte ve atipik özellikler sağlanabilmektedir (Natesan ve ark. 2005).

Özetle bu eleştiriler yüksek 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> oranının atipik

özellikler için gerekli ve yeterli olmadığını, antipsikotik etki için esas belirleyici ögenin ilacın D<sub>2</sub> reseptörlerine olan ilgisi olduğunu öne sürmektedir.

## II. 2) Atipik antipsikotiklerin D<sub>2</sub> reseptörleri ile farklı etkileşim biçimi

### II. 2. 1) Mezolimbik seçicilik varsayımı

Atipik AP’lerin mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinde nigrostriatal dopaminerjik sisteme göre seçici olarak etki gösterdikleri ve nükleus akumbensteki D<sub>2</sub> reseptörlerinin blokajının D<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin AP özelliğinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (Abi-Dargham ve Laruelle 2005). Atipik AP’lerin dozla ilişkili biçimde A<sub>9</sub> nöronlarına göre A<sub>10</sub> nöronlarının ateşlenmesinde seçicilik göstermesi ve striatumdan çok nükleus akumbenste gen ekspresyonunun başlatılmasına yol açması mezolimbik seçiciliklerinin önemli göstergeleri olarak düşünülmektedir (Chiodo ve Bunney 1983, Robertson ve ark. 1994). Ancak AAP’lerle laboratuvar çalışmalarında hayvanlarda düşük dozlarda görülen bu seçiciliğin klinikte kullanılan dozlarda insanlar için geçerli olup olmadığı sorgulanabilecek bir konudur.

Temel etki mekanizması mezolimbik seçicilik özelliği üzerine dayanan AAP’ler için benamidler örnek verilebilir. Sülpirid ve benzeri (analoğu) amisulpirid, D<sub>1</sub> benzeri veya dopaminerjik olmayan reseptörlere ilgisi düşük olan, oldukça seçici ve yüksek ilgili D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptör antagonistleridir ve 5HT<sub>2A</sub> reseptör antagonizması özelliği taşımamaktadırlar. Laboratuvar çalışmaları düşük doz amisulpirid ve sülpiridin D<sub>2</sub> otoresptörlerini bloke ettiğini ve dopaminerjik salınım ve iletimi arttırdığını göstermektedir. Daha yüksek dozların ise postsinaptik dopamin reseptörleriyle ilişkili olduğu ve laboratuvar testlerinde AP etkiyi yordayan davranış değişikliklerine neden olurken katepsiyi neden olmadığı, yani EPS yan etki oluşturma yatkınlığının düşük olduğunu gösterilmiştir (Perrault ve ark. 1997). Yapılan PET ve SPECT çalışmaları amisulpiridin temporal kortikal D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptörlerine doza bağımlı şekilde bağlandığını, ancak bu striatum dışı seçiciliğin daha yüksek dozlarda kaybolduğunu (striatal D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptör tutulumunun artmasıyla) göstermektedir. Amisulpiridin striatal D<sub>2</sub> reseptörlerine orta düzeydeki ilgisi ve limbik kortikal D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptörlerine seçiciliğinin gerek tedavi edici etkisi, gerekse düşük EPS yan etki özelliklerinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Xiberras ve ark. 2001, Bressan ve ark. 2003, la Fougere ve ark. 2005). Amisulpiridin aynı zamanda klozapine benzer biçimde D<sub>2</sub> reseptörlerinden hızlı ayrılma özelliği de bulunmaktadır (Seeman 2002).

Atipik AP'lerin mezolimbik seçiciliği görüntüleme çalışmaları ile de desteklenmektedir. Yapılan SPECT çalışmalarında amisülpirid, klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon ve sertindolün temporal korteksteki D2 reseptör işgalinin striatal D2 reseptörü işgalinden daha fazla olduğu gösterilmiş, PET çalışmalarında da aynı bulgu yine amisülpirid, klozapin, olanzapin ve risperidon için tekrarlanmıştır. Ancak bölgesel olarak bu farklı düzeylerdeki reseptör işgalini gösteremeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Abi-Dargham ve Laruelle 2005).

## II. 2. 2) Daha zayıf blokaj

Atipik AP'lerin TAP'lere kıyasla striatal D2 reseptörleri üzerinde daha zayıf ve orta derecede blokaj yaptığı Pilowsky ve arkadaşlarının (1992) bu konu üzerindeki öncü SPECT çalışmasından bu yana tekrarlanarak gösterilmiş bir bulgudur. Özellikle amisülpirid, klozapin ve ketiyapin ile tedavi edici dozlarda striatal D2 reseptörlerinde % 40- 60 işgal düzeyleri bildirilmektedir (Xiberras ve ark. 2001, Pilowsky ve ark. 1997, Stephenson ve ark. 2000). Görüntüleme çalışmalarındaki bu gözlem klinikte kullanılan AAP dozlarının TAP dozlarından daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir (Abi-Dargham ve Laruelle 2005).

## II. 2. 2a) Hızlı ayrılma/“vur kaç” varsayımı

Atipik AP'lerin TAP'lere göre D2 reseptörleri ile farklı bir etkileşimi olduğu görüşü için alternatif bir bakış hızlı ayrılma veya “vur kaç” varsayımdır. Hızlı ayrılma varsayımına göre D2 reseptörlerinden hızlı moleküler ayrılma ( $k_{off}$ ) bir D2 antagonistinin “atipik”liğini belirleyen tek ve en önemli özelliktir. Hızlı ayrılma varsayımına göre düşük D2 reseptör ilgisinin AAP'leri TAP'lerden ayıran en önemli özellik olduğu belirtilmektedir (Kapur ve Seeman 2000, Abi-Dargham ve Laruelle 2005).

Yakın dönemde yapılan in vitro çalışmalar AP'lerin D2 reseptörlerinden  $k_{off}$  değeriyle tarif edilen farklı hızlarla ayrıldıklarını göstermektedir. Atipik AP'lerin TAP'lere göre grup olarak daha yüksek  $k_{off}$  değerleri, yani daha hızlı ayrılma sabitleri bulunmaktadır. Ancak kendi aralarında da bu özellikleri fark göstermektedirler (ör: ketiyapin > klozapin> olanzapin> ziprasidon> risperidon) (Seeman 2002). Bu varsayımına göre düşük ilgisi ve hızlı  $k_{off}$  olan AP'ler artış ve azalmada esnekliğe izin vererek daha fizyolojik bir dopamin iletimi ve daha az EPS bulguları ile negatif belirtilerde düzelme sağlar. Bu durumun birincil negatif belirtilerde düzelme ile ilişkili olup olmadığını kesin olarak söylemek bu aşamada mümkün değildir. Klozapin açısından bakıldığında hızlı

ayrılma varsayımının dirençli şizofreni hastalarında bu AP'nin üstünlüğünü açıklayabilecek bir varsayım olmadığı belirtilmektedir. Klozapinin özgün etkisinde diğer reseptörlerin rolünün büyük olabileceği dışlanamazken, hızlı ayrılma özelliğiyle dopamin sisteminin duyarlılığını arttırmasının da önemli olduğu düşünülmektedir (Kapur ve Seeman 2001).

Hızlı ayrılma varsayımıyla ilgili önemli bir soru dopamin yollarındaki farmakolojik etkinin AP'lerin tüm tedavi edici klinik etkilerinden sorumlu olup olmadığıdır. Bir diğer önemli ancak yanıtı belli olmayan soru optimal  $k_{off}$  değerinin ne olduğudur. Özetle tedavi edici etkiyi arttırmak ve D2 ile ilişkili yan etkileri azaltmak için bir AP D2 reseptörlerine ne kadar süre bağlı kalmalı belli değildir (Kapur ve Seeman 2001).

Atipiklik kavramını açıklamada hızlı ayrılma/ “vur kaç” varsayımına yönelik de çeşitli eleştiriler bulunmaktadır ve bu eleştiriler şu şekilde sıralanabilir (Meltzer ve ark. 2003).

1) Ölçülen veya hesaplanan bazı  $k_{off}$  değerlerinin (Kapur ve Seeman 2000) atipiklik açısından sorgulanabilir olduğu öne sürülmektedir. Örneğin Kapur ve Seeman (2000) tarafından sertindol ( $k_{off}$ : 0.014) haloperidolden ( $k_{off}$ : 0.017) daha yavaş bir  $k_{off}$  değerine sahip iken, olanzapinin ( $k_{off}$ : 0.039) klorpromazinden ( $k_{off}$ : 0.020) sadece biraz daha hızlı bir  $k_{off}$  değerinin olduğu bildirilmiştir;  $k_{off}$  değeri küçüldükçe reseptörden ayrılma hızının yavaşladığı ve “atipiklik” özelliğinin azaldığı öne sürülmekle beraber, yukarıda aktarılan sertindol ve olanzapin bu varsayımına rağmen atipik özellikli antipsikotikler olarak kabul görmektedir.

2) Sertindol, risperidon veya ziprasidon D2 reseptörlerine yüksek ilgi göstermektedir. Bu AP'lerin kullanımıyla ağır EPS bulgularının ortaya çıkması gerekirken bunun sıklıkla gözlenmemesi 5HT<sub>2A</sub> antagonizması gibi ek farmakolojik özelliklerin bu durumu dengelediğini düşündürmektedir. Kısaca, D2 reseptörlerine ilgisi yüksek atipik antipsikotiklerin 5HT<sub>2A</sub> antagonizması gibi bir ek özelliği olmasa atipikliğin sağlanamayacağı öne sürülmektedir.

## II.2.2b) Kısmi dopamin agonizması

Atipik AP'lerin TAP'lere göre D2 reseptörleri ile farklı etkileşim biçimlerinden birisi de kısmi dopamin agonizmasıdır. Kısmi dopamin agonistleri D2 reseptörlerine yüksek ilgi gösteren ve sınırlı iç (intrinsic) etkinlik içeren bileşenlerdir. Üçüncü kuşak AP'ler olarak da adlandırılacak bu grubun ilk üyesi olan aripiprazolün etki

mekanizmasında D2 reseptörlerindeki kısmi agonistik etkisine ek olarak 5HT2A antagonizmasının da rolünün bulunduğu düşünülmektedir. Kısmi agonizma gösteren “dopamin sistemi dengeleyicilerinin” mezolimbik yolakta D2 blokajı ile AP etki sağlarken, nigrostriatal yolakta dopamin etkinliğini eş zamanlı olarak azaltmadıkları için EPS yan etkilerine neden olmadıkları, mezokortikal yolakta da dopamin etkinliğinde artış ile negatif ve bilişsel belirtilerde düzelme sağlayabildikleri bildirilmektedir. “İşlevsel seçicilik” varsayımı kısmi dopamin agonistlerinin hücresel çevreye (milieu) göre (örneğin reseptör ve G protein komplemanı konsantrasyonu) agonist/kısmi agonist/antagonist özellikli, hücre tipine özgül, değişik işlevsel etkileri olabileceğini öne sürmektedir (Shapiro ve ark. 2003, Monkul ve Akdede 2005).

### **II.3) Atipik antipsikotiklerin farklı reseptör etkinlikleri ve klinik anlamı**

Benzamidler dışındaki AAP’lerin D2 ve 5HT2A reseptörleri dışında çok sayıda etki gösterdikleri reseptörler bulunmaktadır. Bunlar arasında diğer dopamin (D1, D3, D4), serotonin (5HT1A, 5HT2C, 5HT6 ve 5HT7), muskarinik kolinerjik,  $\alpha$  adrenerjik ve histaminerjik reseptörler sayılabilir.

Atipik AP’lerin bu diğer reseptör etkinlikleri değişiklik gösterebilmektedir. Bu değişkenliğin pozitif, negatif, bilişsel ve depresif belirtilerin tedavisi bağlamında fark yaratabileceği düşünülmektedir (Stahl 2004). Bu gözden geçirmede, yazında sıkça irdelenmeleri ve ilgili güncel bulguların önemi ve tutarlılığı göz önüne alınarak 5HT2A, 5HT2C, 5HT1A,  $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 adrenerjik reseptör etkinlikleri ve klinik anlamı ele alınacaktır.

#### **II.3.1) 5HT2A reseptörleri ve antagonizması**

Serotonin 5HT2A reseptörleri beyinde yaygındır ve en yüksek konsantrasyonda kortekste bulunmaktadır (Hoyer ve ark. 1986). Kortikal ve hipokampal piramidal glutamaterjik nöronlarda (Jakab ve Goldman-Rakic 1998) ve GABAerjik ara nöronlarda da (Willins ve ark 1997) bulunurlar; GABAerjik ara nöronlardaki etkileşimiyle GABA salınımını arttırabildikleri gibi, piramidal nöronlardaki etkileriyle GABA-A akımının etkisini de azaltabilirler. Nigrostriatal ve mezokortikolimbik DA nöronlarının kaynaklandığı ve terminallerinin bulunduğu substantia nigra ve ventral tegmentumda da 5HT2A reseptörleri bulunur (Nocjar ve ark. 2002, Meltzer ve ark. 2003).

Serotonin 5HT2A reseptörleri üzerinden olan serotonerjik uyarım, DA ve noradrenalin (NA) nöronla-

rı üzerinden DA ve NA salınımını azaltırken, 5HT2A antagonizması bu dolaylı azalmanın (disinhibisyonun) ortadan kalkmasını sağlayarak DA ve NA salınımını arttırmaktadır (Stahl 2004). Yapılan çok sayıda laboratuvar çalışmasında 5HT2A antagonistleri verilen sıçan PFK’sında DA ve NA salınımının arttığı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2000). Serotonin 5HT2A antagonizmasının bu özelliği ile AAP’lerle PFK’de sağlanan etkinin belirgin olması negatif, bilişsel ve depresif belirtilerdeki düzelme açısından önem taşımaktadır (Stahl 2004).

Serotonin 5HT2A antagonizması ve dopaminerjik etkinliğinin ilişkisi incelendiğinde 4 ana dopaminerjik sistem olan mezolimbik, nigrostriatal, mezokortikal ve tüberoinfundibuler sistemler üzerindeki etkileşimi ayrı ayrı incelemek AAP’lerin etki ve yan etki özelliklerini anlamada önemlidir. Serotonin 5HT2A antagonizmasının, mezolimbik sistemde D2 antagonizması ve AP etki ile ilişkisi yoktur. Striatumda D2 reseptörleri 5HT2A reseptörlerine göre daha fazla miktarda bulunmaktadır, ancak AAP’ler % 70-80’den düşük D2 blokajı yapmaları nedeniyle nigrostriatal sistemde ise D2 blokajını geri çevirerek EPS bulgularında azalma sağlamaktadır. Kortekste ise 5HT2A reseptörleri D2 reseptörlerinden daha fazla miktarda bulunmaktadır. Atipik AP’lerin güçlü kortikal 5HT2A blokajı yapmaları ve frontal kortekste D2 reseptörlerinden çok D1 reseptörlerinin yoğun olması nedeniyle AAP’ler mezokortikal sistemde D2 blokajını geri çevirebilmektedir. Bu durum bilişsel ve negatif belirtilerde düzelme açısından katkı sağlamaktadır. Tüberoinfundibuler sistemde ise bütün 5HT2A antagonisti AP’lerle aynı düzeyde olmamakla beraber D2 blokajını geri çevirerek hiperprolaktinemi oluşumunu azaltabilmektedir (Leuner ve Muler 2006, Stahl 2000).

Tüm AP’lerin psikotik belirtiler üzerindeki etkisinden sorumlu temel etki mekanizmasının dopamin D2 reseptör blokajı olması nedeniyle bu noktadan itibaren AP’lerin farklı reseptör ilgileri D2 reseptör ilgileri ile karşılaştırılarak sunulacaktır. Farklı AP’lerin 5HT2A ve D2 reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, risperidon, olanzapin, ketiyapin ve aripiprazolün 5HT2A reseptörüne D2 reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri görülmektedir (Şekil 1).

#### **II. 3. 2) 5HT2C reseptörleri ve antagonizması**

Serotonin 5HT2C reseptörü postsinaptik yerleşimli ve 5HT2A reseptörleri ile yapısal benzerlik gösteren bir reseptördür. Substantia nigra ve VTA’da daha yoğun olarak bulunurlar (Meltzer ve ark. 2003). Serotonin 5HT2C reseptörleri üzerinden olan serotonerjik uyarım, GABA

ara nöronları aracılığıyla DA ve NA nöronları üzerinden DA ve NE salınımını azaltırken, 5HT<sub>2C</sub> antagonizması tam tersine DA ve NA salınımını arttırmaktadır (Stahl 2004). Serotonin 5HT<sub>2A</sub> antagonistleri ile olduğu gibi 5HT<sub>2C</sub> antagonistleri ile yapılan çok sayıdaki laboratuvar çalışmasında 5HT<sub>2C</sub> antagonistlerinin sıçan PFK'sında DA ve NA salınımı arttırdığı gösterilmiştir (Millan ve ark. 1998, Di Matteo ve ark. 1998). Serotonin 5HT<sub>2C</sub> antagonizmasının bu özelliği ile AAP'lerle PFK'de sağlanan etkinin belirgin olması negatif, bilişsel ve depresif belirtilerdeki düzelme açısından önem taşımaktadır. Serotonin 5HT<sub>2A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> antagonizmasının PFK'deki benzer etkilerinin birbirine eklenmesiyle AP'lerin negatif, bilişsel ve depresif belirtiler üzerindeki etkilerinin güçlendirildiği öne sürülmektedir (Meltzer ve ark. 2003).

Farklı AP'lerin 5HT<sub>2C</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, olanzapin ve klozapinin 5HT<sub>2C</sub> reseptörüne D<sub>2</sub> reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri görülmektedir (Şekil 1).

Serotonin 5HT<sub>2C</sub> reseptörü ve beslenme davranışı, obesite arasında güçlü ilişki gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 5HT<sub>2C</sub> reseptör geni silinmiş (knockout) farelerde obesite ve artmış yeme davranışı gözlenirken, 5HT<sub>2C</sub> agonistlerinin (ör: fenfluramin, mCPP) agonizmasının laboratuvar çalışmalarında kilo alımını ve gıda tüketimini azalttığı gözlenmiştir. Serotonin 5HT<sub>2C</sub> antagonizmasının AAP kullanımına bağlı kilo alımında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ziprasidonun güçlü 5HT<sub>2C</sub> antagonizmasına rağmen kilo alımı açısından avantajlar göstermesi kilo alımı açısından önemi olan diğer farmakolojik özelliklerin (örneğin antihistaminik, antikolinergik) belirgin olmaması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Schmidt 2001).

### II. 3. 3) 5HT<sub>1A</sub> reseptörleri ve kısmi agonizması

Serotonin 5HT<sub>1A</sub> reseptörleri üzerinde agonistik etki, hem presinaptik hem de postsinaptik düzeyde işlevsel olarak 5HT<sub>2A</sub> reseptörüne antagonistik özellik göstermektedir. Gerek Rafe nükleusunda presinaptik yerleşim gösteren somatodendritik otoresptörler ve gerek korteks piramidal nöronları ve hipokampusta yerleşimi yoğun olan postsinaptik reseptörler üzerinden olan 5HT<sub>1A</sub> reseptör etkinliği serotonerjik nöron inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. Atipik AP'lerle gözlenen 5HT<sub>1A</sub> kısmi agonizmasının presinaptik olarak 5HT depolarını doldurarak ve 5HT<sub>1A</sub> reseptörlerini desensitize ederek, özetle 5HT nöronal disinhibisyonu

arttırarak anksiyolitik ve antidepresan etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir. Postsinaptik olarak da 5HT<sub>2A</sub> antagonistlerine benzer şekilde PFK'de DA iletimini arttırarak negatif ve bilişsel belirtilerde etkiye katkı sağladığı öne sürülmektedir (Meltzer ve ark. 2003, Stahl 2004). Serotonin 5HT<sub>1A</sub> reseptör etkinliğinin PFK'de DA iletimine etkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada klozapin, risperidon ve olanzapin uygulanmakta olan sıçanlara ek olarak bir 5HT<sub>1A</sub> antagonisti olan WAY 100635 verilmiştir. Bu çalışmada uygulanan atipik antipsikotiklerle sağlanan 5HT<sub>2A</sub> reseptör blokajı ve D<sub>2</sub> reseptör blokajının PFK'de DA salınımı arttırdığı, WAY 100635 eklenerek sağlanan 5HT<sub>1A</sub> reseptör blokajının DA salınımını daha da fazla arttırdığı gösterilmiştir. WAY 100635 ile 5HT<sub>1A</sub> reseptör blokajının ise bu ek etkiyi ortadan kaldırdığı gözlenmiştir. Sonuç olarak 5HT<sub>2A</sub> ve D<sub>2</sub> reseptör blokajı birlikteliğinin PFK'den DA salınımını kısmen de olsa 5HT<sub>1A</sub> reseptör aktivasyonu üzerinden yapmakta olduğu gösterilmiştir (Ichikawa ve ark. 2001).

Farklı AP'lerin 5HT<sub>1A</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ziprasidon, ketiyapin, klozapin ve aripiprazolün 5HT<sub>1A</sub> reseptörüne D<sub>2</sub> reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri görülmektedir (Şekil 1).

### II. 3. 4) $\alpha$ 1, $\alpha$ 2 reseptörleri ve antagonizması

Gerek  $\alpha$ 1, gerek  $\alpha$ 2 reseptörüne klozapinin yüksek ilgi göstermesi nedeniyle bu reseptör etkinliklerinin AP etkideki rolü yakından incelenmektedir.

Adrenerjik  $\alpha$ 1 antagonisti olan prazosinin ve  $\alpha$ 2 antagonisti olan idazoksanın her ikisinin de tek başına AP etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Adrenerjik  $\alpha$ 1 reseptörü antagonizmasının açık klinik etkilerinin başında ortostatik hipotansiyon ve sedasyon yan etkileri gelmektedir. Prazosin DA etkinliklerinde inhibisyon yapmaktadır ve sistemik idazoksan uygulanmasının ise sıçanda PFK'de DA iletimini arttırdığı ve bu durumun özellikle negatif ve bilişsel belirtiler açısından önemli olabileceği belirtilmektedir. Klozapin ve diğer AP'lerin presinaptik olarak yaptığı  $\alpha$ 1 reseptör antagonizmasının dopaminerjik aşırı yanıtı kontrol altına alarak AP etkiye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (Svensson 2003).

Adrenerjik  $\alpha$ 1 reseptör antagonizmasının D<sub>2</sub> reseptör antagonizması ile birlikte AP etkide güçlenme sağlayabileceği belirtilmektedir (Hertel ve ark. 1999). Şizofrenide temel bir bozukluk olduğu kabul edilen sensorimotor kapılama (gating) bozukluğunda etkili olabileceğinin işareti olarak prazosinin prepuls inhibisyon (PPI) bozukluğunu da geri çevirebildiği gösterilmiştir (Bakshi ve

Geyer 1997). Ek olarak  $\alpha 1$  reseptör blokajının 5HT2 reseptör blokajı ile birlikte AP etkiyi güçlendirebileceği öne sürülmektedir (Svensson 2003).

Adrenerjik  $\alpha 2$  reseptör antagonizmasının da D2 reseptör antagonizması ile birlikte AP etkide güçlenme sağlayabileceği belirtilmektedir. Sıçanlarda D2/D3 dopamin reseptör antagonisti olan raklopride  $\alpha 2$  reseptör antagonisti idazoksan eklenmiş ve PFK'de dopamin iletiminin arttığı ve AP yanıtı yordayan koşullanmış kaçınma davranışında baskılanmanın güçlendiği gözlenmiştir (Hertel ve ark. 1999). Yakın zamanda yapılan bir sıçan mikrodializ çalışmasında düşük doz haloperidol ve olanzapine eklenen idazoksan tedavisinin AP etkiyi yordayan koşullanmış kaçınma davranışının baskılanmasını arttırdığı, özellikle PFK'de DA düzeyini arttırdığı ve haloperidole bağlı katalepsiye geri çevirdiği gözlenmiştir (Wadenberg ve ark. 2006).

Farklı AP'lerin  $\alpha 1$  ve D2 reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında klozapin, risperidon ve keti-yapinin  $\alpha 1$  reseptörüne D2 reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdikleri görülmektedir (Şekil 1). Adrenerjik  $\alpha 2$  ve D2 reseptörlerine bağlanma ilgileri karşılaştırıldığında ise sadece klozapinin  $\alpha 2$  reseptörüne D2 reseptörüne göre oldukça güçlü ve yüksek ilgi gösterdiği görülmektedir. Tipik AP'ler arasında düşük güçlülerin (potans)  $\alpha 1$  reseptörüne ilgilerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (Stahl 2000).

#### II.4) Diğer mekanizmalar

Prefrontal kortekste asetilkolin (Ach) salınımında artış ve glutamat düzenlenmesi gibi bazı farklı mekanizmalar AAP'lerin etki mekanizmaları arasında yer almaktadır ve TAP'lere göre ek faydaları olabilir. Bu iki mekanizmaya aşağıda kısaca değinilecektir.

Sıçanlarda yapılan mikrodializ çalışmalarında klozapin, olanzapin, risperidon ve ziprasidon gibi AAP'lerin PFK'de Ach salınımında artış sağladığı; haloperidol, tiyoridazin gibi TAP'lerin uygulanmasıyla ise Ach salınımında artış gözlenmediği bildirilmiştir. Deneyde uygulanan hiçbir AP'in nükleus akumbens veya striatumda Ach salınımını etkilemediği, bu etkinin PFK'ye özgü olduğu bildirilmiştir (Ichikawa ve ark. 2002). Prefrontal kortekste Ach salınımında artışın özellikle şizofrenideki bilişsel belirtilerin tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Şizofreninin etiopatogenezinde dopaminerjik denge-sizlik kadar glutamaterjik eksikliğin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle glutamat düzenlenmesi

tedavide önemli yeri olan bir etki mekanizması olarak durmaktadır. Bazı AAP'lerin akut ve kronik uygulamay-la azalmış N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör etkinliğini hücrel ve davranışsal düzeyde seçici ve deneysel olarak düzelttiği gözlenmiştir (Abi-Dargham ve Laruelle 2005). Örneğin TAP'lerle (haloperidol) böyle bir etki oluşmazken, klozapin ve olanzapin gibi AAP'lerin NMDA antagonisti fensiklidine (PCP) bağlı subkronik NMDA reseptörlerindeki işlevsel aşırı etkinliği önlediği saptanmıştır (Ninan ve ark. 2003). Atipik AP'lerin yine NMDA antagonistlerine bağlı oluşan PPI (Bakshi ve Geyer 1995) ve sosyal davranış bozukluğunu (Corbett ve ark. 1995) azalttığı, ketamine bağlı beyin metabolik aktivasyonunu bloke ettiği de (Duncan ve ark. 2000) gözlenmiştir. Klozapin, NMDA reseptör antagonistleri ile oluşan bahsedilen etkileri en güçlü bloke eden AP'dir (Olney ve Farber 1994). Klozapin ve diğer AAP'lerin bu etkilerinin mekanizması açık değildir. Atipik AP'ler ile NMDA antagonistlerinin etkilerinin inhibisyonunda glutamat reseptörlerinde moleküler değişikliklerin mi, nörotransmitter-reseptör etkileşimlerinde değişimin mi sorumlu olduğu araştırılmaya devam eden konulardır. Glutamat modülasyonunun kliniğe yansıma potansiyeli olan etkileri arasında pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerde düzelme ve hastalık seyrinde yavaşlama sayılabilir (Miyamoto ve ark. 2005).

#### II.5) Klozapinin üstün etkisi-klozapine özgü mekanizmalar

Şizofreni tedavisini ve AP'lerin etki mekanizmalarını incelerken klozapine özgü olduğu düşünülen ve tedavideki üstünlüğünün altında yatabilecek bazı mekanizmalara özellikle dikkat edilmelidir.

Klozapinin metaboliti olan N-dezmetilklozapinin klozapin ile sağlanan başarılı tedavi yanıtında önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir N-dezmetilklozapin güçlü bir allosterik M1 reseptör agonistidir (Weiner ve ark. 2004) ve hipokampal (CA1 piramidal hücrelerinde) NMDA reseptör akımlarını M1 reseptör aktivasyonu ile güçlendirdiği (glutamaterjik güçlenme) yönünde olumlu veriler bulunmaktadır (Sur ve ark. 2003). Yine N-dezmetilklozapinin D2-D3 reseptör kısmi agonizması göstermesi, bu bileşenin özgül ve önemli olabilecek etki mekanizmaları arasında gösterilmektedir (Burststein ve ark. 2005).

Metaboliti dışında klozapinin kendisinin diğer AP'lerden farklı olarak sahip olduğu bazı mekanizmaların bu bileşenin özgül ve güçlü etkisiyle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar arasında klozapinin  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  adrenerjik reseptör antagonizması yapması

(Svensson 2003), D4 reseptörü antagonizması (Wong ve Van Tol 2003), plazma NA düzeyi ve periferik noradrenerjik etkinlikte artış sağlaması (Elman ve ark. 1999) ve NMDA reseptör kompleksiyle etkileşim üzerinden (glisin bölgesiyle etkileşim veya glisin taşıyıcısının geçici inhibisyonu kanalıyla) VTA'daki dopaminerjik nöronların inhibisyonunu sağlaması olduğu düşünülmektedir (Schwieler ve ark. 2004). Klopapinin D1 kısmi agonisti mi, antagonist mi olduğu kesinleşmiş bir konu değildir. Ancak klopapin ile D1/D2 reseptör işgali oranının diğer AAP'lere göre yüksekliği de (striatal D1/D2 işgal oranı: klopapin 0.88, olanzapin 0.54, ketiapin 0.41, risperidon 0.31) son zamanlarda değinilen ve önemli olabileceği düşünülen bir diğer mekanizmadır (Tauscher ve ark. 2004).

## SONUÇ

Günümüzde hangi şizofreni hastasında hangi antipsikotikğin öncelikle yararlı olacağını öngörebilmek henüz mümkün değildir. Farmakogenetik ve farmakogenomik alanındaki gelişmelerle böyle bir öngörü gelecekte mümkün olabilecektir. Tüm AP'ler ile sağlanan D2 reseptör antagonizması, AP etki için vazgeçilmez özellik olmakla birlikte, AAP'ler ile söz konusu olan diğer etki mekanizmalarının gerek pozitif belirtiler, gerek negatif, bilişsel, depresif belirtiler ve anksiyete belirtileri üzerinde ek fayda sağlaması yukarıda aktarılan mekanizmalar bağlamında

olası görülmektedir. Ancak günümüzdeki klinik uygulamalarda klopapin dışındaki AAP'lerin TAP'lere üstün olup olmadığı, halen kanıtlanması gereken bir konudur. Etki mekanizmalarındaki farklılıklar ne ölçüde hayata, kliniğe yansımaktadır, gerçek bir üstünlük söz konusu mudur sorusu henüz yanıtlanamamıştır. Atipik AP'ler ile EPS yan etkilerinin daha az olması nedeniyle hastaların tedaviye uyumunun artması ve ikincil negatif belirtilerin azalması dışında TAP'lere göre bir üstünlüğün söz konusu olup olmadığı, kontrollü klinik çalışmalar (ör: CATIE) ve meta-analizlerde gözlenen çelişkili bulgular nedeniyle (Geddes ve ark. 2000, Davis ve ark. 2003, Lieberman ve ark. 2005) tam desteklenemeyen bir durumdur. Çelişkilerin temelinde yatan önemli sorunlardan birisi çoğu araştırmada kullanılan AAP ve TAP dozlarının gerçekte karşılaştırılabilir nitelikte olmamasıdır. Ancak bu soruna özen gösteren geniş örneklemli ve bağımsız yeni çalışmalarda da (ör: CUTLASS) TAP'ler ile yaşam kalitesi, hasta tercihi, etki, yan etki ve maliyet açısından klopapin dışındaki AAP'lere göre bir olumsuzluk görülmemektedir (Jones ve ark. 2006). Atipik bir AP olmanın TAP'lere göre üstün yönleri, etki mekanizmaları bağlamında, laboratuvar çalışmalarında güçlü bir biçimde desteklenmekle birlikte, klopapin dışındaki AAP'ler için klinik açıdan da bu durumun geçerli olup olmadığının yanıtlanması ve kesinleşmesi için ek araştırma ve incelemelere gereksinim sürmektedir.

## KAYNAKLAR

Abi-Dargham A, Laruelle M (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry*, 20:15-27.

Andersson JL, Nomikos GG, Marcus M ve ark. (1995) Risperidon potentiates the stimulatory effects of raclopride on neuronal activity and dopamine release selectivity in the mesolimbic dopaminergic system. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 352:374-85.

Bakshi VP, Geyer MA (1995) Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*, 122:198-201.

Bakshi VP, Geyer MA (1997) Phencyclidine induced deficits in prepulse inhibition of startle are blocked by prazosin, an alpha-1 noradrenergic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 203: 666-674.

Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM ve ark. (2003) Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An in vivo quantitative [123I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiatry*, 160:1413-20.

Burstein ES, MA J, Wong S ve ark. (2005) Intrinsic efficacy of antipsychotics at human D2, D3, and D4 dopamine receptors: identification of the clozapine metabolite N-desmethylozapine as a D2/D3 partial agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 315:1278-87.

Chiodo LA, Bunney BS (1983) Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 3:1607-19.

Corbett R, Camacho F, Woods AT ve ark. (1995) Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*, 120:67-74.

Davis JM, Chen N, Glick ID (2003) A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 60:553-64.

de Paulis T (2001) M-100907 (Aventis) *Curr Opin Invest Drugs*, 2:123-32.

Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M ve ark. (1998) Selective blockade of serotonin2C/2B receptors enhances dopamine release in the rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 37:265-72.

Duinkerke SJ, Botter PA, Jansen AA ve ark. (1993) Risperidon, a selective 5-HT2/1C antagonist, and negative symptoms in schizophrenia. A placebo-controlled double-blind trial. *Br J Psychiatry*, 163:451-5.

Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN ve ark. (2000) Comparison of the effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on ketamine-induced alterations in regional brain metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*, 293:8-14.

Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G ve ark. (1999) Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology*, 20:29-34.

Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49:538-44.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P ve ark. (2000) Atypical

antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 321:1371-6.

Hertel P, Fagerquist MV, Svensson TH (1999) Enhanced cortical dopamine output and antipsychotic-like effects of raclopride by alpha2 adrenoceptor blockade. *Science*, 286:105-7.

Hoyer D, Pazos A, Probst A ve ark. (1986) Serotonin receptors in the human brain. I. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT1A recognition sites. Apparent absence of 5-HT1B recognition sites. *Brain Res*, 376:85-96.

Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S ve ark. (2001) 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76:1521-31.

Ichikawa J, Dai J, O'Laughlin IA ve ark. (2002) Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology*, 26:325-39.

Jakab RL, Goldman-Rakic PS (1998) 5-Hydroxytryptamine2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:735-40.

Jones PB, Barnes TR, Davies L ve ark. (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*, 63:1079-87.

Kapur S, Zipursky R, Remington G (1999) Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156:286-93.

Kapur S, Zipursky R, Jones C ve ark. (2000) Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:514-20.

Kapur S, Seeman P (2000) Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*, 25:161-6.

Kapur S, Seeman P (2001) Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158:360-9.

Kapur S, McClelland RA, VanderSpek SC ve ark. (2002) Increasing D2 affinity results in the loss of clozapine's atypical antipsychotic action. *Neuroreport*, 13:831-5.

la Fougere C, Meisenzahl E, Schmitt G ve ark. (2005) D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: a 123I-iodobenzamide SPECT study. *J Nucl Med*, 46:1028-33.

Leuner K, Muller WE (2006) The complexity of the dopaminergic synapses and their modulation by antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*, 39(Suppl 1):15-20.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP ve ark. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353:1209-23.

Liégeois JF, Ichikawa J, Meltzer HY (2002) 5-HT(2A) receptor antagonism potentiates haloperidol-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and inhibits that in the nucleus accumbens in a dose-dependent manner. *Brain Res*, 947:157-65.

Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251:238-46.

Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y ve ark. (2003) Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:1159-72.

Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A (1998) Serotonin (5-HT)2C receptors

tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology*, 37:953-5.

Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE ve ark. (2005) Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10:79-104.

Monkul ES, Akdede BB (2005) Yeni kuşak antipsikotiklerden aripiprazol: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15:198-203.

Natesan S, VanderSpek S, Nobrega J ve ark. (2005) Contrasting loxapine to its isomer isoloxapine-the critical role of in vivo D2 blockade in determining atypicality. *Schizophr Res*, 77:189-99.

Ninan I, Jardemark KE, Wang RY (2003) Olanzapine and clozapine but not haloperidol reverse subchronic phencyclidine-induced functional hyperactivity of N-methyl-D-aspartate receptors in pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 2003; 44:462-72.

Noćjar C, Roth BL, Pehek EA (2002) Localization of 5-HT(2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*, 111:163-76.

Nyberg S, Nakashima Y, Nordström AL ve ark. (1996) Positron emission tomography of in-vivo binding characteristics of atypical antipsychotic drugs. Review of D2 and 5-HT2 receptor occupancy studies and clinical response. *Br J Psychiatry*, 168(Suppl. 29):40-4.

Olney JW, Farber NB (1994) Efficacy of clozapine compared with other antipsychotics in preventing NMDA-antagonist neurotoxicity. *J Clin Psychiatry*, 55 (Suppl B):43-6.

Perrault G, Depoortere R, Morel E ve ark. (1997) Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 280:73-82.

Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ ve ark. (1992) Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet*, 340:199-202.

Pilowsky LS, Mulligan RS, Acton PD ve ark. (1997) Limbic selectivity of clozapine. *Lancet*, 350:490-1.

Robertson GS, Matsumara H, Fibiger HC (1994) Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:1058-66.

Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr ve ark. (2001) Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol*, 425:197-201.

Schwieler L, Engberg G, Erhardt S (2004) Clozapine modulates midbrain dopamine neuron firing via interaction with the NMDA receptor complex. *Synapse*, 52:114-22.

Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47:27-38.

Shapiro DA, Renock S, Arrington E ve ark. (2003) Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 28:1400-11.

Stahl SM (2000) *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2. baskı, Cambridge, Cambridge University Press: 365.

Stahl SM (2004) Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 65:8-9.

Stephenson CM, Bigliani V, Jones HM ve ark. (2000) Striatal and extra-striatal D(2)/D(3) dopamine receptor occupancy by quetiapine in vivo. [(123)I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Br J Psychiatry*, 177:408-15.

Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M ve ark. (2003) N-desmethyloclapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:13674-9.

Svensson T (2003) Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:1145-58.

Tauscher J, Hussain T, Agid O ve ark. (2004) Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 161:1620-5.

Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D ve ark. (1998) Binding of antipsychotic drugs to cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine, and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 155:505-8.

Wadenberg ML, Salmi P, Jimenez P ve ark. (1996) Enhancement of antipsychotic-like properties of the dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist, raclopride, by the additional treatment with the 5-HT<sub>2</sub> receptor blocking agent, ritanserin, in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol*, 6:305-10.

Wadenberg MG, Browning JL, Young KA ve ark. (2001) Antagonism at 5-HT<sub>2A</sub> receptors potentiates the effect of haloperidol in a conditioned avoidance response task in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 68:363-70.

Wadenberg ML, Wiker C, Svensson TH (2006) Enhanced efficacy of both typical and atypical antipsychotic drugs by adjunctive alpha 2 adrenoceptor blockade: experimental evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1-12.

Waddington JL, Kapur S, Remington GJ (2003) The neuroscience and

clinical psychopharmacology of first-and second-generation antipsychotic drugs. *Schizophrenia*, 2. baskı, SR Hirsch, DR Weinberger (Ed), Oxford. Blackwell Science Ltd, 421-441.

Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I ve ark. (2004) The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*, 177:207-16.

Willins DL, Deutch AY, Roth BL (1997) Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse*, 27:79-82.

Wong AH, Van Tol HH (2003) The dopamine D<sub>4</sub> receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:1091-9.

Xiberas X, Martinot JL, Mallet L ve ark. (2001) In vivo extrastriatal and striatal D<sub>2</sub> dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 21:207-14.

Zhang W, Perry KW, Wong DT ve ark. (2000) Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23:250-62