

ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER: GÜVENİLİRLİK, TOLERABİLİTE VE KULLANIMLARINA DAİR RİSKLER KONUSUNDA BİR GÖZDEN GEÇİRME

Tuğçe Cansu ÖZÇELİK* , Ezgi KARAGÖZ* , Sevay ALŞEN GÜNEY**

ÖZET

Son yirmi yılda, nörolojik yan etkilerin yani ekstrapiramidalseptomların ortaya çıkma riskinin düşük olması nedeniyle, atipik antipsikotikler (AAP) hem psikotik hem de psikotik olmayan psikiyatrik bozuklukların tedavisinde, çocuklarda ve ergenlerde tipik antipsikotiklerden (TAP) daha sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Atipik antipsikotiklerin başlangıçta TAP'lerden daha etkili ve tolere edilebilirliklerinin daha yüksek olduğuna inanılmasına rağmen, birçok veri AAP'lerin TAP'lardan daha fazla etkili olmadığını göstermektedir. Klinik uygulamada, yetersiz etkinlik, olumsuz yan etkiler ve ilaca kısmi veya uyumsuz yanıt gibi nedenlerle, antipsikotik ilaçların değiştirilmesi oldukça yaygındır. Hem ayaktan hem de yataklı servislerde tedavi gören gençlerin psikiyatrik tanılarının tipine bakılmaksızın yaygın biçimde kullanımları nedeniyle, AAP'lerin etkinlik ve yan etki profilleri üzerine odaklanılan bir konu haline gelmiştir. Bununla birlikte, çocuk ve ergen popülasyonda, yazında sınırlı sayıda çalışma vardır ve AAP'lerin metabolik ve endokrin yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda örneklem sayısının düşük ve takip sürelerinin kısa olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenlerle bu gözden geçirme yazısında AAP'lerin çeşitli psikiyatrik hastalıklarda kullanımına dair iyi bilinen yan etkileri üzerine odaklanılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atipik antipsikotikler, ters etkiler, kardiyometabolik yan etkiler, ekstrapiramidal yan etkiler
SUMMARY: ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AN OVERVIEW ABOUT RISKS IN THEIR USE, RELIABILITY AND TOLERABILITY

Within the last two decades, atypical antipsychotics (AAPs) have increasingly been used in children and adolescents, for the treatment of both psychotic and non-psychotic psychiatric disorders, when compared to typical antipsychotics (TAAs), due to their lower overall risk of adverse neurological effects, as extra pyramidal symptoms.

Although initially AAPs were believed to be more efficient in treatment and well-tolerated than TAAs, results of several studies suggest AAPs were no more effective in comparison to TAAs. In clinical practice, frequent switching of antipsychotic medications is common, due to lack of efficacy, adverse side effects, and partial or no-response.

Widespread use of AAPs for youth treated in both inpatient and outpatient settings, regardless of their diagnoses, has been the focus of increasing attention due to the effectiveness and side effects of these drugs. However, limited number of studies conducted in children and adolescent populations exist and most of these researches with objectives of assessing metabolic and endocrine side effects of AAPs were carried out with small sample sizes and had short clinical follow-up periods. For all these reasons, we have aimed to focus on well-identified side effects of AAPs, that were prescribed for the treatment of various psychiatric diagnoses.

Keywords: atypical antipsychotics, adverse effects, cardiometabolic side effects, extrapyramidal side effects

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BB) ve şizofreni spektrum bozuklukları gibi şiddetli ruhsal bozukluklar, sosyal ve ekonomik yönden yük oluşturan önemli birer halk sağlığı sorunudur (Gilmer ve ark. 2017). Şiddetli ruhsal

bozukluklar; hastalığın tekrarlayıcı olması (İfteni ve ark. 2014), rezidüel semptomların varlığı ve remisyonda dahi devam edebilen bilişsel işlev bozuklukları ile karakterizedir (Bortolato ve ark. 2015). Son zamanlarda, atipik veya ikinci kuşak antipsikotikler olarak adlandırılan ilaçların (AAP) kullanım alanı, şizofreni ve şizoafektif bozuklukların yanı sıra çok çeşitli psikiyatrik durumları içerecek şekilde genişletilmiştir.

* Araştırma görevlisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı

**Yard. Doç. Dr, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 24 (2) 2017

ÖZÇELİK VE ARK.

AAP'ler; antidepresanlara yeterli yanıt veremeyen depresif spektrum bozukluğu vakalarında (Zhou ve ark. 2015),BB'de(Fountoulakis ve ark. 2016))ve demans ile ilişkili davranışsal semptomlar için ilave tedavi olarak kullanımda popüler hale gelmişlerdir (Greenblatt ve Greenblatt 2016). Sistematik kanıtlar ve meta-analizler, AAP'lerin sıklıkla endikasyon dışı kullanıldığına işaret etmekte (Maher ve ark. 2011) ve AAP'leri "çok boyutlu" ajanlar olarak değerlendirmektedir (Altamura ve Dragogna 2013).

Son yıllarda çocuklara reçete edilen antipsikotik sayısında da önemli bir artış mevcuttur. Genel kanı bu artışın yeni AAP'lerin bulunması nedeniyle olduğu yönündedir(Zito ve ark. 2003). Antipsikotikler çocuklarda ve adolesanlardapsikotik ve afektif spektrum bozukluklarında, yıkıcı davranım bozukluğu, Tourettesendromu, otizm spektrum bozuklukları ve mentalretardasyonda kullanılmaktadır(Kapetanovic ve Simpson 2006). İlaçların çocuk ve ergenlerdeki yan etkileri ise yetişkinlerdekine benzer bulunmuştur (De Hert ve ark. 2012).

AAP'lerin, tipik antipsikotiklere göre D2 reseptörüne daha az spesifik antagonist etkileri çoğunlukla daha potent bir serotonin 5HT_{2A} reseptör etkileri, değişken alfa adrenerjik, antihistaminerjik ve antikolinerjikt etkilerine farklı reseptör tiplerine efiniteleri vardır (Correll ve ark. 2015). Son yirmi yıldır, AAP'lerin ortaya çıkabilen geniş yelpazedeki yaşamsal kardiyometabolik etkileri hakkındaki kaygılar, tipik antipsikotiklerin (TAP) ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle oluşan kaygıların önüne geçmiştir (Correllve ark. 2015).

Yaygın şekilde kullanılmalarına rağmen, AAP'ler hakkında, güvenilirlikleri ve tolere edilebilirliklerine ilişkin endişeler mevcuttur. Güvenilirlik, hasta popülasyonlarına göre değişkenlik gösterir.

Farklı AAP'ler kilo artışına ve metabolik bozukluklara neden olabilir ve dolayısıyla bu

durum ilaç toleransını ve güvenilirliğini de etkileyebilmektedir(Vancampfort ve ark. 2016). Bu ilaçların uzun sürelerle kullanılması nedeniyle, tolere edilebilirliği ve tedavi uyumu dikkate alınmalıdır(Pogge ve ark. 2005).

Bu gözden geçirme yazısının temel amacı şiddetli ruhsal bozukluklarda kullanılan AAP'lerin güvenilirliği ve tolere edilebilirliği hakkında, literatürü eleştirel bir biçimde gözden geçirmektir. İkincil hedef, AAP'ler arasındaki tolere edilebilirlik ve güvenilirlik özellikleri açısından gözlenen farklılıkları kısaca özetlemek ve "davranışsal toksisite" çerçevesine göre tolere edilebilirlik verilerini yorumlamaktır(Salzman ve ark. 1969).

Sedasyon

Sedasyon, ajitasyon veya şiddetli davranış belirtileri gösteren hastaların akut tedavisinde terapötik hedeflerden biri olabilmektedir. Ancak meta-analiz ve randomize klinik çalışmalarla gösterildiği üzere sedasyon, güvenilirlik konusundaki endişeler, bilişsel performans üzerindeki olumsuz etkiler, fiziksel aktivite/stres bozuklukları ile ilişkisi, sedanter yaşam/ vücut ağırlığı ve hastaların terapiden memnuniyeti gibi nedenlerle uzun süreli terapötik hedef olmamalıdır (Leucht ve ark. 2013).

Sedasyon, histaminerjik reseptör blokajıyla bağlantılıdır ve en fazla klozapin (KLZ) ve zotepin de görülür. Sedatif etki ketiyapin (KTP), olanzapin(OLZ), ziprasidon (ZPR), asenapin (ASE), risperidon (RIS), lurasidon (LUR), aripiprazol (ARI), iloperidon (ILO), sertindol (SER), paliperidon (PAL) ve amisülpirid (AMI)'e doğru ise azalır (Leuchtve ark. 2013). Sedasyonunaksine karpiprazin (KAR), geniş örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalarda aktive edici bir profil göstermektedir (Citrome 2017). Yeni bir meta-analizde BB'de, ARI kullanımı ile diğer AAP'le benzer sedasyon gözlemlendiği bildirilmiştir; bu durum BB'nin mani atağında başlangıçta benzodiazepinlerin sıklıkla birlikte uygulanması veya

ARI'nın kendisine has özellikleri nedeniyle ve özellikle 20 mg/gün'den fazla olan dozları ile ilişkili olabilmektedir.

Bilişsel Bozukluk

TAP ve AAP'ler, ilk epizod şizofrenide bilişsel işlevleri bozabilmektedir. TAP'lerindaha fazla bilişselfonksiyon bozukluğuna yol açtığı ise bilinmektedir(Zhang ve ark. 2012). Şizofreni hastalarında antipsikotiklerin bilişsel fonksiyonlar üzerine nasıl etkili olduğu; pozitif/negatif/rezidüelseptomların varlığı ve şiddetinden, anksiyeteden ve hastalık öncesi bilişsel kapasitenin nasıl olduğu gibi değişkenlerden etkilenen karmaşık bir alandır. Birçok randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) gösterildiği üzere, bilişsel performans, şizofreni hastalarında güçlü D2 blokajı yaptığı bilinen ilaçlar ve yüksek dozda kullanılan güçlü antikolinergik özelliklere sahip ilaçlar tarafından olumsuz etkilenir(Takeuchi ve ark. 2013). Bu nedenle, RIS dopamin iletiminde bir azalmaya yol açarak şizofreni hastalarında bilişsel işlevleri bozabilir. KLZ, OLZ ve KTP de muhtemelen daha güçlü antikolinergik etkisiyle ve güçlü D2blokajı sayesinde benzer etkiler gösterebilmektedir. Ayrıca, antikolinergik ilaçların ekstra piramidal sistem belirtileri(EPS) belirtileri için tedaviye eklenmesi antipsikotiklerin biliş üzerine net etkisini karıştırabilmektedir. RKÇ'lerde ve sistematik derleme çalışmalarında bildirildiği gibi bilişsel fonksiyon, halüsinasyonlardaki ve dezorganize düşüncelerdeki iyileşmeden dolayı olarak yarar gördüğü için, antipsikotik uygulamasının, biliş üzerine net etkisi olmadığı düşünülmektedir (Robles ve ark. 2009). Bununla birlikte, bir çok çalışmada bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmeye alınan ana ölçütler arasında yer almamaktadır; bu nedenle şizofrenide kullanılanAAP'lerle ilgili yapılan RKÇ'lerde ve sistemik derleme çalışmalarında bilişsel fonksiyonlardaki değişikliklere hiç değinilmemektedir (Lobos ve ark. 2010). ARI'nın, diğer antipsikotik ilaçların aksine, bilişsel fonksiyonları geliştirici özelliği olabileceği; hem kısmi D2agonizmasıyla hem de kolinerjik reseptör-

örlere neredeyse hiç afinite göstermemesi gibi nedenlerle dikkat üzerine olumlu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, RKÇ'lerden elde edilen klinik verilerde şizofreni hastalarına ARI ve brexpiprazole(BRE) uygulandığında, bu olguların bilişsel işlevlerinde beklenenin aksine herhangi bir değişikliğin varlığı gösterilememiştir(Citrome ve ark. 2016).

Kilo Alımı ve Obezite

AAP'ler, şizofrenide kilo alma ve dolayısıyla obezite riskini önemli ölçüde arttırabilmektedirler (Manu ve ark. 2015). AAP'lerin ağırlık kan glukoz seviyesini arttırdığı bulunmuştur (Panagiotopoulos ve ark. 2009). Ayrıca AAP'ler kan kolesterol ve trigliserid seviyesini de arttırmaktadırlar (Moreno ve ark. 2010).

Yapılan çalışmalarda OLZ'nın obeziteye neden olma riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu risk kadınlarda, 13 yaşından büyük ergenlerde ve birden fazla antipsikotik ilaç kullananlarda daha fazladır (Jerrell ve McIntyre 2008).

Kilo arttırma potansiyeli AAP'ler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. ZPR, LUR, ARI, BRE, KAR ve AMI, en azından fazla kilolu olan kronik hastalarda hafif kilo alımı ile ilişkili iken; PAL, RIS ve KTP ılımlı kilo alımına yol açar. SER, ILO fazla kilo artışı ve KLZ, zotepin ve OLZ vücut kitle indeksinde şiddetli bir artış yapabilmektedir(De Hertve ark. 2012). Birbirinden farklı çalışmaların sonuçlarına göre ASE kullanımı ile kilo alımı hakkında fikir birliğine varılamamıştır; fakat özel bir popülasyon olarak şizofreni hastalarında en az kilo alımına yol açan AAP'ler arasında yer aldığı ya da ağırlık üzerine nötr etkili bir ilaç olabileceği belirtilmektedir(De Hertve ark. 2012). Tüm antipsikotikler, özellikle önceden antipsikotik kullanmamış hastaların tedavisinde belirgin kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur (Marc De Hert ve ark. 2011).

Metabolik Sendrom ve Bileşenleri

Metabolik sendrom, artmış bel çevresi (santral

ÖZÇELİK VE ARK.

obezite), yüksek kan basıncı, düşük HDL, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi de dahil olmak üzere beş kriterden üç veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Metabolik sendromlu hastalar kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından artmış risk altındadırlar (Lakka 2002). Bu nedenle BB ve şizofreni tanılı olgularda ilaç tedavisi düzenlenirken metabolik profili en az düzeyde etkileyeceği düşünülen ilaçlara öncelik verilmektedir.

Bazı prospektif çalışmalarda çocukluk çağındaki kilo alımı ve ortaya çıkan diğer metabolik bozuklukların; yetişkinlikte ortaya çıkan obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, KVH ve osteoartrit ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Ebbeling ve ark. 2002). Obezite, çocukluk çağında oluşan tip 2 diyabet ve hiperlipidemi için en önemli belirleyiciler arasında yer almaktadır (McIntyre ve ark. 2001).

Uzun süre antidepresanla veya duygudurum düzenleyicisiyle kombine tedavi almış ergenler ve kız cinsiyette olanlar, tedavi edilmemiş gençlere göre daha fazla metabolik yan etkilere sahiptirler (Correll ve Carlson 2006).

Antipsikotikler, kardiyometabolik sağlığı doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz yönde etkileyebilir. Dolaylı etkilerini iştahtaki artış, sedasyon veya EPS yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan daha sedanter yaşam tarzı gibi yollarla göstermektedirler. Ancak AAP'lerin kardiyometabolik yan etkileri kısmen hayat tarzından bağımsızdır. Polifarmakoterapi, metabolik sendrom riskini artırmaktadır (Correll ve ark. 2007). Bir meta-analiz, hem TAP hem de AAP'lerin, şiddetli ruhsal bozuklukta ilaç kullanılmadığındaki duruma kıyasla metabolik sendrom riskini arttırdığını göstermiştir (Vancampfort ve ark. 2015). Aynı meta-analize ve diğer çalışmalara göre, en düşük risk ARI, BRE, LUR, ZPR ve yüksek potensli TAP'larda, en yüksek risk KLZ, OLZ ve KTP'de bulunmuştur. Diğer tüm antipsikotiklerin ise orta risk taşıdığı düşünülmektedir (Vancampfort ve ark. 2015).

Nöromotor Yan Etkiler

Bradikinezi, kas rijiditesi, tremor, distoni, akatizi ve tardif diskinezi (TD) gibi EPS belirtileri, ilaçların D₂ reseptörlerine afinitesinin 5HT_{2A} reseptörlerine afinitesine oranı ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarında EPS yan etkileri görülme sıklığının en fazla TAP'ler ile olduğu gösterilmiştir. RIS, PAL ve LUR ile orta dereceli EPS yan etkileri görülmekte; ASE, ZPR, AMI, ILO ve ARI ile hafif ve KTP, OLZ, SER ve KLZ ile ise dahahafif EPS belirtileri görülmektedir. KAR'ın, yeni bir meta-analize göre kısmi bir D₂ agonisti olmasına rağmen, belki de zayıf 5HT_{2A} antagonizması (veya agonizmadan daha fazla antagonizması) nedeniyle şiddetli ruhsal bozukluklarda EPS yan etki riskini arttırdığı görülmektedir. Bir meta-analizde özellikle de depresyondaki BB hastaları, şizofreni hastalarına göre muhtemelen hastalığa bağlı serotonin dengesizliği nedeniyle antipsikotik tedavisinde oluşabilecek akut hareket bozukluklarına karşı daha duyarlı bulunmuştur (Gao ve ark. 2008).

Akatizi; oturma, kalkma, otururken bacak bacak üstüne atma gibi sürekli hareket etme ihtiyacı olarak tanımlanmıştır. İlaç dozunun azaltılması ile veya benzodiazepinlerin tedaviye eklenmesi ile düzelebilmektedir ve psödoakatiziden ayrılmalıdır (Havaki-Kontaxaki ve ark. 2000). Psödoakatizi, farmakodinamik ve farmakinetik süreçler sonucunda ortaya çıkan iç huzursuzluğu ile karakterizedir ve de antipsikotik dozu arttıkça artar. Akatizi, hem TAP'ler hem de AAP'ler ile ortaya çıkabilir ancak meta analizlerde tipik antipsikotiklerin, akatiziye yol açma ihtimali daha yüksek bulunmuştur (Zhang ve ark. 2012).

Karşılaştırmalı meta-analiz çalışmalarına göre ARI, şizofreni ve BB'de, OLZ'den daha fazla akatiziye yol açmaktadır. KLZ ve RIS, ZPR'den daha fazla, RIS de SER'den daha fazla akatiziye neden olmaktadır (Meduri ve ark. 2016). Şizofrenide TAP'lere kıyasla, AAP kullanımı ile altı kat daha düşük TD, tardif distoni ve tardif akatizi insidansı görüldüğü bildirilmektedir (Correll

ve ark. 2004). Çalışmalardan elde edilen bazı veriler, BB'lipopülasyonlarda TD için olası bir risk artışına işaret etmektedir (Cavazzoni ve ark. 2006). Bununla birlikte, BB'deki TD insidansına ilişkin veriler önemli oranda yetersizdir. Uzun etkili depo RIS kullanımına dair ise hiç veri bulunmamaktadır (Bobo ve Shelton 2010). Özellikle kadınlar ve yaşlı hastalarda yüksek dozlar reçete edildiğinde ARI ile TD görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (Ono ve ark. 2011).

Şizofreni hastalarında bazı genetik polimorfizmler ile TD arasında ilişki tanımlanmıştır (Tiwari ve ark. 2011). Ancak TD görülmesine genetik bir yatkınlığın neden olduğu konusunda fikir birliği yoktur (Mas ve ark. 2015). Öte yandan, gözlemsel çalışmalarda, RKC'ler ve gözden geçirme yazılarında şizofrenide TD oluşumunu tutarlı bir şekilde yordayabilen faktörler bildirilmektedir. Bu faktörler arasında antikolinergik ilaçlar, ileri yaş, kesintili antipsikotik tedavi, yüksek kümülatif AP dozu, daha şiddetli negatif, bilişsel ve afektif belirtiler ve ilaç tedavisinin erken dönemlerinde gözlenen hareket bozukluklarının varlığı yer almaktadır (Achalía ve ark. 2014). Günümüzde şizofreni olgularında kullanılan AAP'lerden hiç birinin diğerinden daha yüksek TD riski taşımadığı düşünülmektedir (Woerner ve ark. 2011).

Nöbetler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilaç yan etkisi reaksiyonları veri tabanı oluşturma çalışmasında, nöbet riskinin AAP'lerde TAP'lerden daha çok olduğundan bahsedilmekte ve özellikle KLZ olmak üzere OLZ ve KTP içinde de artmış riskin varlığından söz etmektedir (Lertxundi ve ark. 2013). Ancak, bu sonuç TAP'lerin, AAP'lere kıyasla nöbetler için biraz daha fazla risk oluşturduğunu bildiren yeni bir meta-analizin sonuçlarıyla çelişmektedir. Bununla birlikte, KLZ, BB veya şizofreni hastalarında diğer AAP'lere kıyasla daha yüksek nöbet riski ile ilişkili görülmektedir (Haddad ve Sharma 2007). Toplum temelli bir çalışmada, KLZ'nin nöbet riskini art-

tırdığı ve ARI'nın RIS ile kıyaslandığında daha düşük nöbet riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Genç yaş, BB veya şizofreni gibi tanısal farklılıklar ve yüksek doz antipsikotik kullanımı gibi klinik değişkenlerin tedavi sonrası ortaya çıkan nöbetler için daha yüksek risk oluşturduğu bildirilmektedir (Wu ve ark. 2016).

Nöbet oluşumunun kesin mekanizması bilinmezken, D2 ve D3 reseptörlerinin rolü olabileceği düşünülmektedir (Witkin ve ark. 2008).

Çocuk ve ergenler üzerindeki antipsikotik yan etkilerini inceleyen bir çalışmada, nörolojik ve duyuşsal problemler (EPS yan etkileri, somnolans, ajitasyon, görme problemleri) kadınlarda ve çoklu antipsikotik kullanan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur (Jerrell ve McIntyre 2008).

QTC Uzaması, Kalp Hızı Değişkenliği ve Ani Kardiyak Ölüm

Şizofreni tanılı hastalar, Brugadasendromu gibi ritm değişikliklerine karşı daha yatkındır. Böyle bir yatkınlığa ek olarak, kardiyak elektriksel aktivite antipsikotik kullanımıyla değişebilir ve daha genç hastalarda, özellikle kadınlarda, QTc uzamasına neden olur (Jensen ve ark. 2015). QTc uzaması genellikle QTc > 500 milisaniye olması veya QTc'nin süresi ilaçsız süresinden 60 milisaniyeden fazla artması anlamına gelmektedir. QTc uzaması, torsades de pointes ve ani kardiyak ölüm risklerini arttırması açısından klinik açıdan anlamlıdır. QTc değişiklikleri, şizofreni hastalarında ilk epizotta antipsikotik tedavinin başlanmasından iki hafta sonra başlayabilir (Zhai ve ark. 2017). Son dönemde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, herhangi bir antipsikotik kullanımı, ventriküler aritmi riskinde 1,5 kat artış ve/veya ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirilmiştir. AAP'lere (OR=1.36, % 95 GA 1.20-1.54) göre TAP'lerin kardiyak açıdan daha yüksek, (5.8 kata kadar, ani kardiyak ölümün tanımına göre değişkendir) ([OR]=1.66, % 95 GA 1.43-1.91) riske sahip olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark. 2015).

ÖZÇELİK VE ARK.

Bipolar bozukluk tanılı hastalar üzerine yapılan gözlemsel bir çalışmada AAP'lerin özellikle de D2 reseptörü için afinitesi yüksek olduğu için kalp atış hızı değişkenliğini (KHD) azalttığı, gösterilmiştir. Ani kardiyak ölüm için yordayıcı olduğundan KHD'nin rutin olarak izlenmesi, risk altındaki kişilerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve muhtemel ani kardiyak ölümü önleyebilir (Ebrahimzadeh ve ark. 2014). Şizofreniyle ilgili çeşitli meta-analizler ve diğer çalışmalara göre, ARI, BRE ve ILO'nun bu grup olgularda QTc üzerinde bir etkisi yoktur. ASE, KLZ, OLZ ve KTP'nin ılımlı bir etkisi olabilir ve AMI, PAL, RIS, ZPR ve SER'in yanı sıra tioridazin en yüksek QTc uzaması ile ilişkilendirilir (Citrome 2015).

Hipotansiyon

Hipotansiyon, senkopa yol açabilen bir yan etkidir. Düşmelere, kalça kırığına, geçici iskemik ataklara, nadir durumlarda miyokard enfarktüsü ve en ciddi vakalarda ise ölümle sonuçlanabilmektedir. Ortostatik (veya postural) hipotansiyonun $\alpha 1$ reseptör blokajı aracılığıyla olduğu düşünülmektedir ve hayvan modellerine göre bu reseptöre yüksek afiniteli ILO, ZPR, RIS, KTP, ASE, HAL, CPZ ve PER gibi antipsikotikler ile beklenmektedir. İnsanlarda, AAP'ler arasında KLZ, özellikle tedavi başında hipotansiyon riskini artırır, bu nedenle düşük başlangıç dozları önerilmektedir (Wu ve ark. 2016).

Bazı çalışmalarda antipsikotiklerin kan basıncını artırdığını bildirilirken (Jerrell ve McIntyre 2008), bazı çalışmalarda kan basıncında bir değişiklik gösterilememiştir (Laita ve ark. 2007).

Miyokardit ve Kardiyomiyopati

Önceki çalışmalarda ve olgu sunumlarında belirtildiği gibi antipsikotik kullanımının kardiyomegali, taşikardi, aritmi, ortostatik hipotansiyon, senkop gibi kardiyovasküler yan etkileri vardır. Tipik antipsikotik veya çoklu antipsikotik kullanılan, duygudurum dengeleyicileri kullanan,

konjenital kalp hastalığı olan, komorbid madde kullanımı veya tip 2 diyabeti ve dislipidemi olanların kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha fazladır (Chen ve ark. 2010).

Sık görülen bir durum olmasa da miyokardit riski, troponin ve C-reaktif protein yükselmesi ve eozinofili ile ilişkili olup, KLZ'de en yüksektir (Ronaldson ve ark. 2015). Az sayıdaki vaka bildirimlerinde KTP ile miyokardit gelişen vakalardan bahsedilmektedir (Roesch-Ely ve ark. 2002). Belirtiler ortaya çıktığında (yorgunluk, çarpıntılar, aritmiler, egzersiz veya dinlenme esnasında ortaya çıkan ani solunum sıkıntısı, baş dönmesi) kan parametrelerinin incelenmesi ve elektrokardiyografi (EKG) gibi rutin muayeneler, erken dönem miyokardit ve kardiyomiyopatinin tespit edilmesine yardımcı olabilmektedir. Bazı vakalara ait erken dönem veriler, miyokarditten sonra yeniden KLZ verilmesi ile başarılı şekilde tedavinin mümkün olabileceğini düşündürmektedir (Peter Manu ve ark. 2012). Büyük ölçekli bir gözlemsel çalışmaya göre, KLZ ile kalp yetmezliğine yol açabilecek düzeyde bir kardiyomiyopati ortaya çıkabilmektedir (Youssef ve ark. 2015). Ekokardiyografi, kardiyomiyopatiyi tespit etmek ve izlemek için kullanılan altın standart prosedürdür.

Koroner Kalp Hastalığı ve İnme

Çeşitli meta-analizlerde BB ve şizofreni de dahil şiddetli ruhsal bozukluktan etkilenen kişilerin inme ve akut miyokard enfarktüsü (AMI) riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (Wu ve Kling 2016). Hem TAP'ler hem de AAP'ler inme (OR=1.58, % 95 GA 1.01-2.49) (Hsu ve ark. 2015) ve AMI (OR=1.88, % 95 GA 1.39-2.54) riskini artırmaktadır (Yu ve ark. 2016). Farklı AAP'ler hakkında bilgi sağlayan karşılaştırmalı veriler ise yetersizdir. Özellikle ILO, LUR, BRE ve KAR gibi yeni AAP'lerle ilgili kardiyovasküler güvenlik verileri mevcut değildir. Yaşlılarda, TAP'lerin AAP'lerden daha yüksek olan mortalite riski, inme ve AMI için (ventriküler aritmiler ve kalça kırığına ek olarak) daha yüksek risk

taşıyor olmalarıyla açıklanmaktadır(Nielsen ve ark. 2013). Genellikle, şiddetli ruhsal bozukluklarda OLZ, RIS ve KTP kullanımı ile kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir(Shin ve ark. 2013). Antipsikotik ajanların KVH oranlarını temel arttırma mekanizması kilo artışı, glikoz ve lipid metabolizması üzerindeki metabolik etkileri nedeniyledir (Kagal ve ark. 2012). Ancak AAP'lerin özellikle bazı potasyum ve kalsiyum kanallarını doğrudan toksik olarak etkilediği de hayvan modellerinde gösterilmiştir(Morissette ve ark. 2006).

Çocuk ve adolesanlarda antipsikotiklerin yan etkileri hakkındaki makalede kardiyovasküler olaylar birden fazla antipsikotik tedavi alan çocuklarda daha fazla bulunmuştur(McIntyre ve Jerrell 2008).

Pnömoni, Akut Solunum Yetmezliği ve Uyku Apnesi

İki büyük gözlemsel çalışma, şizofreni hastalarında KLZ'nin artmış pnömoni insidansına neden olduğunu ve bu durumun KLZ'nin kesilmesinden sonra da devam ettiğini ve KLZ tekrar verildiğinde de tekrarlayabildiğini göstermektedir. Bu durum, siyalore ve aspirasyon pnömonisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu riskin özellikle KLZ'de dozla ilişkili olduğunu, tedavinin ilk haftalarında ve yaşlı hastalarda daha yüksek risk olduğunu gösteren kanıtlar vardır (Yang ve ark. 2013). Polifarmakoterapi pnömoni riskini daha da arttırabilmektedir. ARI ve ZPR pnömoni riskini arttırmazken, OLZ ve RIS yaşlı popülasyonda KTP'den daha fazla pnömoni görülme sıklığını arttırmaktadır. Ancak bu etki doza bağımlı değildir (Yang ve ark. 2013). Daha geniş bir grup hastayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında şizofreni ve BB tanısı dışında bir psikiyatrik bozukluğu olan olgularda da, hem TAP'ler hem de AAP'lerin pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir (Nosè ve ark. 2015). Meta-analitik kanıtlar, TAP'lerin AAP'lerden daha yüksek mortalite riski oluşturduğunu göstermiştir (Jackson ve ark. 2015).

Antipsikotik aşırı dozunda, santral sedasyon ve periferik respiratuar kas hasarına bağlı olarak solunum depresyonu da oluşabilir (Minns ve Clark 2012).

Geniş bir gözlemsel çalışmada AAP alan hastalarda almayanlara göre uyku apnesinin daha sık olduğu gösterilmiştir (Rishi ve ark. 2010). Daha fazla kilo aldırma özelliği olan antipsikotik ilaçlar bulunmasına rağmen hiçbir özel AAP, diğerlerinden daha kötü bir profil göstermemiştir.

Gastrointestinal Yan Etkiler

Şizofreni hastaları ile yapılan kesitsel bir çalışmada tüm antipsikotikler arasında KLZ'nin cinsiyet, yaş, etnisite veya tedavi süresine bakılmaksızın kolondan geçiş süresini uzatarak en ciddi düzeyde kabızlığa neden olduğu gösterilmiştir (Every-Palmer ve ark. 2016). Bu durum olasılıkla antikolinergik etkinlik ile ilişkilidir (Ozbilen ve ark. 2012). Yeni bir meta-analize göre ARI'nın diğer antipsikotiklerle birlikte uygulandığında kabızlığı azalttığı bildirilmiştir (Galling ve ark. 2016).

Ağız Kuruluğu, Ağız Sulanması/ Hipersalivasyon ve Diş Çürüğü

Ağız kuruluğu, antikolinergik bir yan etkidir. Daha sık olarak KLZ, OLZ ve KTP kullanımında rastlanır. Geniş katımlı ve toplum tabanlı bir araştırmaya göre, ağız kuruluğu diş çürüğü riskini arttırmaktadır (Hu ve ark. 2016). Siyalore, KLZ'nin sık ve paradoksal bir yan etkisidir (Li ve ark. 2014). Hipersalivasyon esasen yaşam kalitesini düşürdüğü ve sosyal işlevleri etkileyebildiği, ancak diş çürümelerini önlediği bildirilmiştir (Hu ve ark. 2016). Bununla birlikte, şiddetli siyalore aspirasyon pnömonisi için artmış risk gibi önemli sonuçlar doğurabilmektedir (Hinkes ve ark. 1996). Bir meta-analize göre şizofrenide çoklu antipsikotik tedavisi kullanıldığında, ARI'nın hipersalivasyonu azalttığı bildirilmiştir (Galling ve ark. 2016).

Hepatotoksisite

Antipsikotik kullanımı ile ilişkili karaciğer hasarının kesin patogenezi bilinmemektedir. Çeşitli hipotezler öne sürülmüştür, ancak özgün bir mekanizma tespit edilmemiştir (Marwick ve ark. 2012). Bir sistematik gözden geçirme çalışmasında antipsikotiklerin sürekli kullanımı, hastaların %78'inde anormal karaciğer fonksiyon testleriyle ilişkilendirilmiştir. Genellikle bu değişiklikler transaminazlar veya kolestatik belirteçlerin yükselmesi şeklindedir ve sıklıkla tedavinin ilk altı haftasında ortaya çıkar. Transaminazlar ve kolestatik belirteçlerinde gözlenebilen bu yükselme tedavinin sürdürülmesi ile stabil kalmakta veya azalmaktadır (Marwick ve ark. 2012). Asemptomatik karaciğer enzimi anormallikleri yaygın olmasına rağmen, önemli karaciğer enzim yükselmeleri nadirdir; fakat OLZ, KTP ve RIS ile ortaya çıkabilmektedir (Atasoy ve ark. 2007). OLZ ile yapılan birçok çalışmada karaciğer fonksiyonlarının yükseldiği, diğer çalışmalarda RIS ile bu kadar yükselme saptanmadığı gözlenmiştir (Woods ve ark. 2002). KLZ diğer antipsikotiklere göre daha yüksek karaciğer hasarı riski taşır (Mouradian-Stamatiadis ve ark. 2002). Gözlemsel desenli büyük ölçekli bir çalışmada AAP'ler, BB tanılı hastalarda kronik karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Hsu ve ark. 2016). Bir RKÇ'de, ilk atak şizofreni hastalarında antipsikotik tedavinin ilk üç yılı boyunca, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığında artış, metabolik sendromun ana bileşenlerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Morlán-Coarasa ve ark. 2016). Karaciğer fonksiyonları AAP tedavi alan hastalarda izlenmelidir (Slim ve ark. 2016). Karaciğer hasarına neden olabilecek faktörler arasında yaşlılık, yüksek günlük dozaj/serum konsantrasyonları, eşlik eden alkol kötüye kullanımı ve hepatik hastalık öyküsünün yanı sıra, BB tanılı hastalarda uygulanan kanıta dayalı kombinasyon tedavileri (valproat gibi) yer almaktadır (Mouradian-Stamatiadis ve ark. 2002). Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramayan PAL ve kısmen sitokrom P450 enzimiyle

metabolize olan ZPR, karaciğer için en güvenli AAP'ler olarak bildirilmektedir.

Üriner ve Böbrek Fonksiyonları

Paliperidon, KLZ, ILO, OLZ, KTP ve RIS idrarla atılırken; ARI ve ZPR dışı ile atılır. Bu yüzden bu iki ilaç, en azından oral uygulamalarda böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez (Greenblatt ve Greenblatt 2016). Böbrek yetmezliği olduğu zaman LUR doz ayarlamasını gerektirir ve sadece böbrekler tarafından atılan KAR ve AMI'den de böbrek yetmezliği durumunda kaçınılmalıdır. AMI ve KTP, böbrek fonksiyonları bozulduğunda elektrolit bozuklukları oluşabileceğinden, potansiyel kardiyak toksisiteleri nedeniyle, elektrolit izlemi ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Güçlü anti-kolinerjik özelliklere sahip ilaçlar, örneğin KLZ ve OLZ akut üriner retansiyonu indükleyebilir, bunun yanında merkezi dopaminerjik ve serotonerjik mekanizmalar yoluyla ZPR veya RIS ile de akut üriner retansiyon ortaya çıkabilir (Faure Walker ve ark. 2015). Güçlü sedatif etkilere sahip antipsikotikler, örneğin KLZ, üriner inkontinansa neden olabilir (Verhamme ve ark. 2008). Litium kullanan hastalarda PAL, KLZ, ILO, OLZ, KTP ve RIS kullanımında daha dikkatli olunmalıdır (Goodwin 2009).

Lökositopeni, Agranülositoz ve Trombositopeni

Nötropeni, trombositopeni ve agranülositoz, tipik olarak KLZ ile olmakla birlikte, RIS ve KTP gibi diğer antipsikotiklerle de, özellikle hastaya duygudurum düzenleyicileri ile polifarmakoterapi uygulandığında ortaya çıkabilir (Nielsen ve ark. 2013).

Osteopeni, Osteoporoz ve Kırıklar

Antipsikotik ile tedavi edilen şizofreni hastalarında kemik mineral yoğunluğu, yaşla negatif ve antipsikotik tedavinin süresi ve hastalık süresi ile pozitif yönde ilişkilidir ve sonuçta osteoporoz riskini arttırmaktadır (Gomez ve ark. 2016).

Tıkınırcasına Yeme, Patolojik Kumar ve Dürtü Kontrol Bozuklukları

Tıkınırcasına yeme, ilaçların histaminerjik reseptör afinitesi ile bağlantılıdır ve bir randomize kontrollü çalışmaya göre OLZ ve KLZ kullanımında sıklıkla görülür (Kluge ve ark. 2007). Risperidon, OLZ, KTP ve KLZ gibi AAP'lere bağlı kilo artışı, çocuklarda ve ergenlerde erişkinlere göre daha belirgin gözükmetedir (Varley 2009). Antipsikotiklere bağlı ortaya çıkan çocukluk çağı obezitesi, erişkinlikte obezite ve eşlik eden olumsuz sağlık koşulları gibi uzun vadeli etkilere sahiptir (Bhargava ve ark. 2004). Atipikantipsikotiklerden ARI ve ZPR'nin anlamlı düzeyde kilo artışı ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (De Hert ve ark. 2011). ARI, öncül vaka bildirimleri ve bir epidemiyolojik çalışmaya göre, dopamin reseptörleri üzerindeki kısmi agonist etkisi nedeniyle, dürtü kontrol bozukluğu, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş ve patolojik kumar riskini artırabilir (Etminan ve ark. 2017). Madde kötüye kullanımı öyküsü olan dürtüsel genç hastalara ve yüksek yenilik arama davranış profili gösterenlere (bu davranış profili düşük dopaminerjik aktivite ile ilişkilendirilmiştir) ARI reçete edenken patolojik kumar oynama riski değerlendirilmelidir (Grall-Bronnec ve ark. 2016).

Cinsel ve Üreme Sistemi Disfonksiyonu

Cinsel işlev bozukluğu antipsikotik tedavi sırasında iki dopamin D2 antagonistinin birlikte kullanımı, uzun hastalık süresi ve TD gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak sıklıkla görülebilmektedir (Gallego ve ark. 2012). Hiperprolaktinemi libido azalması, erektil disfonksiyon ve anorgazminin yanı sıra kadınlarda jinekomasti, galaktore ve oligo veya amenore gibi cinsel ve üreme sistemi işlev bozukluğuna neden olabilir. Tüm antipsikotikler prolaktin seviyelerini yükseltir. AMI, RIS ve PAL en çok yükseltenlerdir (Wirshing ve ark. 2002). Tersine, yüksek bir α -adrenerjik antagonizma ile ilaçlar, sanrılara eğilimli hastalar için rahatsız edici olabilen priapizm ve retrograde ejakülasyona neden olabilir (Compton ve

Miller 2001). Ayrıca, yüksek sedatif profili olan ilaçların dolaylı olarak cinsel uyarılmayı ve isteği azaltabileceği de düşünülmelidir (Just 2015).

Endokrin Hastalıklar (Diyabetik Ketoasidoz, Hiperlipidemi, Hipotiroidi)

Atipikantipsikotiklerin, çocuklarda ve ergenlerde açlık kan şekeri düzeylerini önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (Panagiotopoulos ve ark. 2009). Ayrıca, kan kolesterolü ve trigliserit düzeylerinde de yükselmeye neden olduğu gözlenmiştir (Fraguas ve ark. 2008). Correll ve arkadaşları 4-19 yaş aralığındaki çocuklarda, AAP'lerin kilo alımı, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, kan şekeri anormallikleri ve AAP tedaviye başlandıktan sonraki 12. haftada insülin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Correll 2009). Antipsikotik alan hastalara ait vaka bildirimlerinde OLZ, KLZ ve RIS ile sıklıkla diyabetik ketoasidoz görüldüğü ifade edilmektedir (Jin ve ark. 2002). Atipikantipsikotiklerle yapılan bir çalışmada; kolesterol, trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri ile pozitif ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ile negatif korelasyon gösteren vücut kütle indeksi (VKİ) artışı olduğu gösterilmiştir (Patel ve ark. 2007). Ergenlikte kilo alımında artış ya da obezite, koroner arter hastalığı ve kolorektal kanser oranlarında ve ayrıca yetişkinlerde tip 2 diyabet gelişme riskinde artışa neden olmaktadır (Kelly ve ark. 2004). Ayrıca AAP kullananlar arasında antidiyabetik ve antilipidemik tedaviye ihtiyaç duyma ihtimalinin, kullanmayanlara kıyasla iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Varghese ve ark. 2016) Geniş ölçekli kohort desenli bir çalışmada BB tanılı hastalarda KTP, ARI, RIS veya OLZ ile hipotiroidi ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (Lambert ve ark. 2016).

Hiperprolaktinemi ve Prolaktinoma

Prolaktin serum seviyelerini en çok güçlü bir D2 afinitesi olan ve antagonist farmakodinamik özelliklere sahip antipsikotikler (AMI, PAL, RIS)

ÖZÇELİK VE ARK.

arttırır (Montejo ve ark. 2016).KTP,LUR ve ZPR ile orta düzeyde hiperprolaktinemi; ILO, OLZ ve ASE ile hafif hiperprolaktinemi bildirilirken, KTP ve KLZ kullanımı ile hiperprolaktinemi görülmemiştir (Pacchiarotti ve ark. 2015). Aripiprazol, BRE ve KAR gibi kısmi D2agonistleri, prolaktin düzeylerini ilaçsız başlangıç seviyesinin altına düşürebilir ve tedaviye eklenen ARI'nin diğer antipsikotiklerle ilişkili hiperprolaktinemi azalttığı gösterilmiştir (Pacchiarottive ark. 2015). Özellikle AMI veya RIS kullanan vakalarda antipsikotik kullanımı ile ortaya çıkan prolaktinoma tanımlanan birkaç vaka rapor edilmiştir(Melkersson ve Hulting 2000). Ergenlikte yüksek prolaktin seviyelerinin obezite, infertilite ve osteoporoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve bu nedenle takibi önemlidir (Kellyve ark. 2004).

NöroleptikMalign Sendrom (NMS)

Atipikantipsikotikler ile ilişkili NMS, TAP ile ilişkili NMS'den daha düşük sıklık, şiddet, süre ve mortalitede görülmektedir (Neuhut ve ark. 2009). Klozapin, AAP'ler arasında en fazla NMS riski taşıyan farmakolojik ajan olsa da, NMS ortaya çıkışında hastayla ilgili faktörler de etkin rol oynamaktadır(Tse ve ark. 2015). NMS yaptığı bilinen spesifik farmakolojik ajanların kullanımı kadar, yüksek doz, parenteral uygulama, çoklu farmakoterapi, fiziksel kısıtlama, dehidratasyon, yüksek ateş, yaşlılık ve çoklu tıbbi komorbiditeler, daha önceki NMS geçmişi, katatoni ve kas hastalıkları ile ilgili aile öyküsü gibi birçok çevresel faktör de NMS riskini artırabilmektedir(Tseve ark. 2015).

Mortalite

Birçok çalışma, şizofreni hastalarında yüksek antipsikotik dozajlarının ve çoklu ilaç kullanımının mortalite riskini arttırdığını ve TAP'lerin, AAP'lere kıyasla daha yüksek risk taşıdıklarını bildirmektedir (Jackson ve ark. 2014). Ölümüne pnömoni, kardiyovasküler bozukluklar, kalça kırığı ve kardiyak aritmiler ve diğer işlev bozuk-

lukları neden olur (Jacksonve ark. 2014).

Çekilme ve Rebound Sendromları

Geri çekilme ve reboundsendromları, antipsikotik değişimi sırasında kesilen antipsikotiklerin ve yeni başlanan antipsikotiklerinfarmakokinetik ve farmakodinamik profillerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Farmakokinetikprofil, böyle sendromların oluşma zamanlamasını etkilerken, farmakodinamik semptomatik görünümü belirler(Correll 2010). Geri çekilme veya reboundsendromu, kesilen ilaçlar çok hızlı kesildiğinde ve tedaviye eklenen ilaç nispeten daha az etkili bir reseptör antagonisti olduğunda, reseptör blokajının ani bir şekilde tersine çevrilmesi ile indüklenir. Çekilme reaksiyonlarıyla ilişkili faktörlerden biri de plazma yarılanma ömrüdür. Genel olarak, bir bileşiğin plazmadan tamamen elimine edilmesi yarı ömrünün yaklaşık beş katı kadar zaman alır, bir tedaviyi durdururken veya farklı antipsikotiklere geçerken bu tür farmakokinetik parametreler hesaba katılmalıdır. En kısa yarılanma ömrüne sahip antipsikotiklerKTP-IR ve ZPR'dir (12 saat). ILO, AMI, KLZ'nin nispeten kısa yarılanma ömrü (12-24 saat) vardır; buna karşın RIS, PAL ve OLZ'nin orta derecede kısa bir yarılanma ömrü vardır (20-36 saat). Aripiprazol, BREX, KAR ve KTP ise en uzun yarılanma ömrüne (50-100 saat) sahip AAP'lerdir. Rebound reaksiyonunun en önemli belirleyicisi ilacın reseptöre ne kadar uzun bağlı kaldığıdır; örneğin KLZ reseptörde çok kısa süre ile bağlı kalırken; OLZ ve KTP bir sonraki en kısa bağlı kalanlardır (Seeman 2006).

Reboundsendromu, önceden bloke edilmiş ve dolayısıyla upregüle olmuş bir reseptör sisteminin doğal ligandına maruz kalması nedeniyle ortaya çıkar. Tipik olarak histaminerjikrebound, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk, huzursuzluk ve EPS semptomlarını kapsarken; kolinerjikrebound ajitasyon, konfüzyon ve EPS belirtileri ile kendini gösterir. Dopaminerjikrebound artmış psikotik belirtiler, mani, ajitasyon, saldırganlık, akatizi veya diskinezi olarak ortaya çıkabilir. Bu

nedenle, güçlü antihistaminerjik, antikolinergik ve/veya antidopaminerjik özelliklere sahip antipsikotiklerden bu reseptörler için daha düşük afiniteye sahip olanlara geçiş yaparken özel dikkat gösterilmelidir. Bu tür farmakodinamik reboundsendromlarına ek olarak farmakokinetik rebound, geçiş sonrası antipsikotikler yetersiz dozaj uygulandığında veya kesilen antipsikotik ilaçtan daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğunda ortaya çıkabilir. Çapraz titrasyonyapılmaz ise hasta geçici olarak öncekinden düşük veya yüksek doz alıyor olabileceğinden bu belirtiler ortaya çıkabilmektedir (Cerovecki ve ark. 2013).

Hipotermi

Antipsikotikler uygulandığında, giderek artan sporadik hipotermi vakaları tarif edilmiştir, neden olarak antipsikotiklerin 5HT₂ antagonizması gösterilmiş olsa da, konuyla ilgili karşılaştırmalı verilere sahip büyük ölçekli çalışmalara ait sonuçlar henüz bulunmamaktadır (Kreuzer ve ark. 2012).

Sonuç olarak bir ilacı değerlendirirken hem etkinlik hem de tolere edilebilirlik aynı derecede önemlidir. Yan etkiler, öznel iyilik hali ve uyumu azaltabildiği gibi, aynı zamanda tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilir (Kane ve Correll 2010). Davranışsal toksisitenin yıllık ve hala geçerli teorik çerçevesine dayanarak, AAP'lerin şizofreni ve BB tedavisinde terapötik seçeneklerin çeşitliliğini arttırdığını, hem şizofreni hem de BB için kanıta dayalı, uzun süreli tedavide özellikle de uluslararası klinik kılavuzlarda hızlı bir şekilde birinci sıraya yerleştiği görülmektedir (Goodwin 2009).

KAYNAKLAR

Achalia RM, Chaturvedi SK, Desai G ve ark. (2014) Prevalence and risk factors associated with tardive dyskinesia among Indian patients with schizophrenia. *Asian journal of psychiatry* 9:31-35.

Altamura AC, Dragogna F (2013) Should the term 'an-

tip psychotic' be changed to 'multidimensional stabiliser' in bipolar disorder? Towards a new denomination for 'atypical antipsychotics'. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 47:707-709.

Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C ve ark. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia *Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd.*

Atasoy N, Erdogan A, Yalug I ve ark. (2007) A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31:1255-1260.

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD ve ark. (2004) Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *New England Journal of Medicine* 350:865-875.

Bobo WV, Shelton RC. (2010) Risperidone long-acting injectable (Risperdal Consta®) for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10:1637-1658.

Bortolato B, Carvalho A, McIntyre R (2015) Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: A State-of-the-Art Clinical Review. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 13:1804-1818.

Cavazzoni PA, Berg PH, Kryzhanovskaya LA ve ark. (2006) Comparison of Treatment-Emergent Extrapyramidal Symptoms in Patients With Bipolar Mania or Schizophrenia During Olanzapine Clinical Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67:107-113.

Cerovecki A, Musil R, Klimke A ve ark. (2013) Withdrawal Symptoms and Rebound Syndromes Associated with Switching and Discontinuing Atypical Antipsychotics: Theoretical Background and Practical Recommendations. *CNS Drugs* 27:545-572.

Chen CY, Lin TY, Wang CC ve ark. (2010) Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: A case series. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 65:95-97.

Citrome L (2015) Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review

ÖZÇELİK VE ARK.

- of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be hel. *International Journal of Clinical Practice* 69:978-997.
- Citrome L (2017) Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 37:138-147.
- Citrome L, Ota A, Nagamizu K ve ark. (2016) The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 31:192-201.
- Compton MT, Miller AH (2001) Priapism Associated With Conventional and Atypical Antipsychotic Medications. *The Journal of Clinical Psychiatry* 62:362-366.
- Correll CU (2009) Cardiometabolic Risk of Second-Generation Antipsychotic Medications During First-Time Use in Children and Adolescents. *JAMA* 302:1765.
- Correll CU (2010) From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *European Psychiatry* 25:S12-S21.
- Correll CU, Carlson HE (2006) Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 45:771-791.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM ve ark. (2007) Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia Research* 89:91-100.
- Correll CU, Joffe BI, Rosen LM ve ark. (2015) Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry* 14:56-63.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM (2004) Lower Risk for Tardive Dyskinesia Associated With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of 1-Year Studies. *American Journal of Psychiatry* 161:414-425.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R ve ark. (2011) Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology* 8:
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM ve ark. (2011) Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry* 26:144-158.
- De Hert M, Yu W, Detraux J ve ark. (2012) Body Weight and Metabolic Adverse Effects of Asenapine, Iloperidone, Lurasidone and Paliperidone in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 26:733-759.
- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS (2002) Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *The Lancet* 360:473-482.
- Ebrahimzadeh E, Pooyan M, Bijar A (2014) A novel approach to predict sudden cardiac death (SCD) using nonlinear and time-frequency analyses from HRV signals. *PloS one* 9:e81896.
- Etminan M, Sodhi M, Samii A ve ark. (2017) Risk of Gambling Disorder and Impulse Control Disorder With Aripiprazole, Pramipexole, and Ropinirole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 37:102-104.
- Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J ve ark. (2016) Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study. *EBioMedicine* 5:125-134.
- Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D (2015) Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. *Neurourology and Urodynamics* 35:866-874.
- Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H ve ark. (2016) The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, pyw100. doi: 10.1093/ijnp/pyw100.
- Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Laita P ve ark. (2008) Metabolic and Hormonal Side Effects in Children and Adolescents Treated With Second-Generation Antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry* 69:1166-1175.

- Gallego JA, Nielsen J, De Hert M ve ark. (2012) Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opinion on Drug Safety* 11:527-542.
- Galling B, Roldán A, Rietschel L ve ark. (2016) Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opinion on Drug Safety* 1-22.
- Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ ve ark. (2008) Antipsychotic-Induced Extrapyramidal Side Effects in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28:203-209.
- Gilmer T, Henwood B, McGovern N ve ark. (2017) Health Outcomes and Costs Associated with the Provision of Culturally Competent Services for Underrepresented Ethnic Populations with Severe Mental Illness. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research* 44:782-791.
- Gomez L, Stubbs B, Shirazi A ve ark. (2016) Lower Bone Mineral Density at the Hip and Lumbar Spine in People with Psychosis Versus Controls: a Comprehensive Review and Skeletal Site-Specific Meta-analysis. *Current Osteoporosis Reports* 14:249-259.
- Goodwin GM (2009) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23:346-388.
- Grall-Bronnec M, Sauvaget A, Perrouin F ve ark. (2016) Pathological Gambling Associated With Aripiprazole or Dopamine Replacement Therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 36:63-70.
- Greenblatt HK, Greenblatt DJ (2016) Use of Antipsychotics for the Treatment of Behavioral Symptoms of Dementia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 56:1048-1057.
- Haddad PM, Sharma SG (2007) Adverse Effects of Atypical Antipsychotics. *CNS Drugs* 21:911-936.
- Havaki-Kontaxaki BJ, Kontaxakis VP, Christodoulou GN (2000) Prevalence and characteristics of patients with pseudoakathisia. *European Neuropsychopharmacology* 10:333-336.
- Hinkes R, Quesada TV, Currier MB ve ark. (1996) Aspiration Pneumonia Possibly Secondary to Clozapine-Induced Sialorrhea. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 16:462-463.
- Hsu JH, Chien IC, Lin CH (2016) Increased risk of chronic liver disease in patients with bipolar disorder: A population-based study. *General Hospital Psychiatry* 42:54-59.
- Hsu W, Esmaily-Fard A, Lee C (2015) Antipsychotic Exposure And Risk of Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis of Observational Studies. *Value in Health* 18:A828.
- Hu KF, Chou YH, Wen YH ve ark. (2016) Antipsychotic medications and dental caries in newly diagnosed schizophrenia: A nationwide cohort study. *Psychiatry Research* 245: 45-50.
- Ifteni P, Moga MAM, Burtea V ve ark. (2014) Schizophrenia relapse after stopping olanzapine treatment during pregnancy: a case report. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 901.
- Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ ve ark. (2014) Quantifying the Role of Adverse Events in the Mortality Difference between First and Second-Generation Antipsychotics in Older Adults: Systematic Review and Meta-Synthesis. *PLoS ONE* 9:e105376.
- Jackson JW, VanderWeele TJ, Blacker D ve ark. (2015) Mediators of First- Versus Second-generation Antipsychotic-related Mortality in Older Adults. *Epidemiology* 26:700-709.
- Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A ve ark. (2015) Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 54:25-36.
- Jerrell JM, McIntyre RS (2008) Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 23:283-290.
- Jin H, Meyer J, Jeste D (2002) Phenomenology of and Risk Factors for New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Ketoacidosis Associated With Atypical Antipsychotics: An Analysis of 45 Published Cases. *Annals of Clinical Psychiatry* 14:59-64.

ÖZÇELİK VE ARK.

- Just MJ (2015) *The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. Neuropsychiatric Disease and Treatment* 16:55.
- Kagal UA, Torgal SS, Patil NM ve ark. (2012) *Prevalence of the Metabolic Syndrome in Schizophrenic Patients Receiving Second-Generation Antipsychotic Agents A Cross-Sectional Study. Journal of Pharmacy Practice* 25:368-373.
- Kane JM, Correll CU (2010) *Past and Present Progress in the Pharmacologic Treatment of Schizophrenia. The Journal of Clinical Psychiatry* 71:1115-1124.
- Kapetanovic S, Simpson GM (2006) *Review of antipsychotics in children and adolescents. Expert Opinion on Pharmacotherapy* 7:1871-1885.
- Kelly DL, Love RC, MacKowick M ve ark. (2004) *Atypical Antipsychotic Use in a State Hospital Inpatient Adolescent Population. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 14:75-85.
- Kluge M, Schuld A, Himmerich H ve ark. (2007) *Clozapine and Olanzapine Are Associated With Food Craving and Binge Eating. Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27:662-666.
- Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M ve ark. (2012) *Hypothermia Associated With Antipsychotic Drug Use: A Clinical Case Series and Review of Current Literature. The Journal of Clinical Pharmacology* 52:1090-1097.
- Laita P, Cifuentes A, Doll A ve ark. (2007) *Antipsychotic-Related Abnormal Involuntary Movements and Metabolic and Endocrine Side Effects in Children and Adolescents. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 17:487-501.
- Lakka HM (2002) *The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. JAMA* 288: 2709.
- Lambert CG, Mazurie AJ, Lauve NR ve ark. (2016) *Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. Bipolar Disorders* 18:247-260.
- Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J ve ark. (2013) *Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? Seizure* 22:141-143.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L ve ark. (2013) *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet* 382:951-962.
- Li XB, Tang YL, Wang CY ve ark. (2014) *Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disorders* 17:235-247.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S ve ark. (2011) *Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. JAMA* 306:1359.
- Manu P, Dima L, Shulman M ve ark. (2015) *Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. Acta Psychiatrica Scandinavica* 132:97-108.
- Manu P, Sarpal D, Muir O ve ark. (2012) *When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. Schizophrenia Research* 134:180-186.
- Marwick KFM, Taylor M, Walker SW (2012) *Antipsychotics and Abnormal Liver Function Tests. Clinical Neuropharmacology* 35:244-253.
- Mas S, Gassó P, Lafuente A (2015) *Applicability of gene expression and systems biology to develop pharmacogenetic predictors; antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms as an example. Pharmacogenomics* 16:1975-1988.
- McIntyre RS, Jerrell JM (2008) *Metabolic and Cardiovascular Adverse Events Associated With Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 162:929.
- McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH (2001) *Antipsychotic Metabolic Effects: Weight Gain, Diabetes Mellitus, and Lipid Abnormalities. The Canadian Journal of Psychiatry* 46:273-281.
- Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V ve ark. (2016) *A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. Journal of Affective Disorders* 191:187-208.
- Melkersson K, Hulting AL. (2000) *Prolactin-secreting*

- pituitary adenoma in neuroleptic treated patients with psychotic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 250:6-10.
- Minns AB, Clark RF (2012) Toxicology and Overdose of Atypical Antipsychotics. *The Journal of Emergency Medicine* 43:906-913.
- Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M ve ark. (2016) Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)* 9:158-173.
- Moreno C, Merchán-Naranjo J, Álvarez M ve ark. (2010) Metabolic effects of second-generation antipsychotics in bipolar youth: comparison with other psychotic and nonpsychotic diagnoses. *Bipolar Disorders* 12:172-184.
- Morissette P, Hreiche R, Mallet L ve ark. (2006) Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Journal of Psychopharmacology* 21:735-741.
- Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V ve ark. (2016) Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology* 233:3947-3952.
- Mouradian-Stamatiadis L, Dumortier G, Januel D ve ark. (2002) Liver function tests during treatment with antipsychotic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26:1409-1411.
- Neuhut R, Lindenmayer JP, Silva R. (2009) Neuroleptic Malignant Syndrome in Children and Adolescents on Atypical Antipsychotic Medication: A Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19:415-422.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P ve ark. (2013) Termination of Clozapine Treatment Due to Medical Reasons. *The Journal of Clinical Psychiatry* 74:603-613.
- Nosè M, Recla E, Trifirò G ve ark. (2015) Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 24:812-820.
- Ono S, Suzuki Y, Shindo M ve ark. (2011) Improvement of tardive dyskinesia and dystonia associated with aripiprazole following a switch to quetiapine: case report and review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 37:370-372.
- Ozbilen M, Adams CE, Marley J (2012) Anticholinergic Effects of Oral Antipsychotic Drugs of Typical Versus Atypicals Over Medium- and Long-Term: Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Medicinal Chemistry* 19:5214-5218.
- Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD ve ark. (2015) Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: Systematic review of a neglected issue in clinical practice. *European Neuropsychopharmacology* 25:1045-1059.
- Panagiotopoulos C, Ronsley R, Davidson J (2009) Increased Prevalence of Obesity and Glucose Intolerance in Youth Treated with Second-Generation Antipsychotic Medications. *The Canadian Journal of Psychiatry* 54:743-749.
- Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M ve ark. (2007) Body Mass Indexes and Lipid Profiles in Hospitalized Children and Adolescents Exposed to Atypical Antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 17:303-311.
- Pogge DL, Singer MB, Harvey PD (2005) Rates and Predictors of Adherence with Atypical Antipsychotic Medication: A Follow-Up Study of Adolescent Inpatients. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15:901-912.
- Rishi MA, Shetty M, Wolff A ve ark. (2010) Atypical Antipsychotic Medications Are Independently Associated With Severe Obstructive Sleep Apnea. *Clinical Neuropharmacology* 33:109-113.
- Robles O, Zabala A, Bombin I ve ark. (2009) Cognitive Efficacy of Quetiapine and Olanzapine in Early-Onset First-Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 37:405-415.
- Roesch-Ely D, Van Einsiedel R, KathÖfer S ve ark. (2002) Myocarditis With Quetiapine. *American Journal of Psychiatry* 159:1607-a-1608.
- Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ (2015) Evolution of troponin, C-reactive protein and eosinophil count with the onset of clozapine-induced myocarditis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 49:486-487.

ÖZÇELİK VE ARK.

- Salzman G, DiMascio A, Shader RI ve ark. (1969) Chlordiazepoxide, expectation and hostility. *Psychopharmacologia* 14:38-45.
- Seeman P (2006) Targeting the dopamine D2receptor in schizophrenia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 10:515-531.
- Shin JY, Choi NK, Jung SY ve ark. (2013) Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *Journal of Psychopharmacology* 27:638-644.
- Slim M, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A ve ark. (2016) Hepatic Safety of Atypical Antipsychotics: Current Evidence and Future Directions. *Drug Safety* 39:925-943.
- Takeuchi H, Suzuki T, Remington G ve ark. (2013) Effects of Risperidone and Olanzapine Dose Reduction on Cognitive Function in Stable Patients With Schizophrenia: An Open-Label, Randomized, Controlled, Pilot Study. *Schizophrenia Bulletin* 39:993-998.
- Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O ve ark. (2011) Association study of Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *The Pharmacogenomics Journal* 12:260-266.
- Tse L, Barr A, Scarapicchia V ve ark. (2015) Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology* 13:395-406.
- Vancampfort D, Correll CU, Gallig B ve ark. (2016) Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15:166-174.
- Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ ve ark. (2015) Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 14:339-347.
- Varghese D, Kirkwood CK, Carroll NV (2016) Prevalence of Antidiabetic and Antilipidemic Medications in Children and Adolescents Treated With Atypical Antipsychotics in a Virginia Medicaid Population. *Annals of Pharmacotherapy* 50:463-470.
- Varley CK (2009) Implications of Marked Weight Gain Associated With Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. *JAMA* 302:1811.
- Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC ve ark. (2008) Drug-Induced Urinary Retention. *Drug Safety* 31:373-388.
- Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR ve ark. (2002) Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* 56:25-30.
- Witkin JM, Levant B, Zapata A ve ark. (2008) The Dopamine D3/D2 Agonist (+)-PD-128,907 [(R-(+)-trans-3,4a,10b-Tetrahydro-4-propyl-2H,5H-[1]benzopyrano[4,3-b]-1,4-oxazin-9-ol)] Protects against Acute and Cocaine-Kindled Seizures in Mice: Further Evidence for the Involvement of D3 Receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 326:930-938.
- Woerner MG, Correll CU, Alvir JMJ ve ark. (2011) Incidence of Tardive Dyskinesia with Risperidone or Olanzapine in the Elderly: Results from a 2-Year, Prospective Study in Antipsychotic-Naïve Patients. *Neuropsychopharmacology* 36:1738-1746.
- Woods SW, Martin A, Spector SG ve ark. (2002) Effects of Development on Olanzapine-Associated Adverse Events. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41:1439-1446.
- Wu CS, Wang SC, Yeh IJ ve ark. (2016) Comparative Risk of Seizure With Use of First- and Second-Generation Antipsychotics in Patients With Schizophrenia and Mood Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* e573-e579. doi: 10.4088/jcp.15m09898
- Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ (2015) Antipsychotic Drugs and the Risk of Ventricular Arrhythmia and/or Sudden Cardiac Death: A Nation-wide Case-Crossover Study. *Journal of the American Heart Association* 4:e001568-e001568.
- Wu Q, Kling JM (2016) Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 95.
- Yang SY, Liao YT, Liu HC ve ark. (2013) Antipsychotic Drugs, Mood Stabilizers, and Risk of Pneumonia in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 74:e79-e86.
- Youssef DL, Narayanan P, Gill N (2015) Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomy-

yopathy at a regional mental health service in Australia. Australasian Psychiatry 24:176-180.

Yu Zh, Jiang Hy, Shao L ve ark. (2016) Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology* 82:624-632.

Zhai D, Lang Y, Dong G ve ark. (2017) QTc interval lengthening in first-episode schizophrenia (FES) patients in the earliest stages of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* 179:70-74.

Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG ve ark. (2012) Effi-

cacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. The International Journal of Neuropsychopharmacology 16:1205-1218.

Zhou X, Keitner GI, Qin B ve ark. (2015) Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18, pyv060.

Zito JM, Safer DJ, dosReis S ve ark. (2003) Psychotropic Practice Patterns for Youth. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 157:17.