

Bölüm 36

KANSER HASTALARINDA ANTİPSİKOTİK KULLANIMI

Faruk KURHAN¹

GİRİŞ

Nöroleptikler olarak da adlandırılan antipsikotik ilaçlar, 1950'lerden bu yana şizofreni hastaları ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Onkolojide, genellikle bulantı-kusmada, deliryumda, ilaca bağlı psikotik semptomlarda, anksiyete bozukluğunda, ağrı ve hıçkırık semptomlarında semptomatik tedavisi için kullanılırlar¹.

Kanserli hastalarda antipsikotik kullanım prevalansı, hastalığın ilk evrelerinde %3-%5 arasında değişmekle birlikte, palyatif bakım hastalarında %40'lara kadar çıkabilmektedir²⁻³.

Antipsikotiklerin Sınıflandırılması

Antipsikotik ilaçlar kimyasal yapılarına ve farmakodinamik özelliklerine göre sınıflandırılır⁴. Geleneksel, tipik veya birinci kuşak antipsikotikler bütirofenonlar, fenotiyazinler ve tiyoksantenleri içerir⁵. Haloperidol, promazin ve klorpromazin, bu sınıfa ait en bilinen ajanlar arasındadır. Mezo- limbik yolaktaki Dopamin2 (D2) reseptörlerinin blokajı, nöroleptik etkilerinden sorumludur, kemoreseptör olan D2 reseptörlerinin antagonizması, antiemetik etkileriyle ilişkilidir. Parkinsonizm, distoni ve akatizi gibi ekstrapiramidal semptomlar (EPS) genellikle bu ilaçların kullanımından sonra gelişir¹.

Klorpromazin ilk bulunan nöroleptik ajandır ve 1960 ların başlarında kullanıma girmiştir. Daha sonra diğer antipsikotik ilaçlar bulunmuş-

tur ve bu ajanlar D2 reseptörlerine olan bağlanma afinitelerine göre klinik etki güçleri artmaktadır. Bu ilaçların genel anlamda etkinlik bakımından hiçbiri diğerine üstün değildir⁶⁻⁷. Bu antipsikotiklerin şizofreninin akut tedavisinde ve tekrar ortaya çıkmasının önlenmesinde değerleri yadsınmaz ve tipik antipsikotikler genel anlamda pozitif belirtiler dediğimiz; sanrı, varsanı, dezorganize davranışlar gibi belirtiler üzerinde oldukça etkili antipsikotiklerdir. Tipik antipsikotikler negatif belirtiler üzerine kısmen etkili olup rezidü belirtiler kalmaktadır. Küntleşmiş duygulanım, motivasyon eksikliği ve konuşma yoksunluğu rezidü belirtileridir. Ayrıca tipik antipsikotikler distoni, akatizi, parkinsonizm ve geç diskinezi gibi hastalarda sıkıntı uyandıran birçok yan etkiye daha fazla yol açabilmektedir⁸.

Tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında, klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapin gibi atipik veya ikinci jenerasyon ajanlar daha fazla sayıda reseptör sistemini hedef alır. D2 reseptörlerine afinite gösterirken, atipik antipsikotikler ayrıca D1-3-4-5 dopamin reseptörleri, 5 Hidroksitriptamin1(5HT1) ile 5-HT2-3-6-7 serotonin reseptörleri, a1-2 adrenerjik reseptörlere bağlanır. Ayrıca Histamin1 (H1) reseptörlerine, Muskarinik1 (M1) kolinerjik reseptörlerine ve glutamat reseptörlerine afinite gösterirler. Yüksek 5HT2 / D2 oranı olmakla birlikte, ayrıca D2 reseptörüne gevşek bir bağlanma gösterirler⁹. Bu gibi farmakodinamik özelliklerden dolayı, atipik antipsikotiklerin, EPS

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, fkurhan@hotmail.com

Tablo 2. Kanserli yaşlı hastalarda sıklıkla QTc uzamasına neden olabilecek ilaçlar ve klinik durumlar¹.

İlaçlar	Klinik durumlar
Anti kanser ilaçlar	Bulantı kusma
Arsenik trioksit, Anjiyogenik inhibitörleri, Ebr B2 inhibitörleri (lapatinib), BCR-ABL inhibitörleri (nilotinib, dasatinib), Histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, romidepsin)	Sıvı kaybı Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) Böbrek yetmezliği
Antidepresanlar	Diabetes Mellitus
SSRI, SNRI, TCA, mirtazapin	Hipotiroidi
Antipsikotikler	
Geleneksel (haloperidol, klorpromazin, flufenazin, proklorperazin, tiyoidazin, trifluoperazin)	
Atipik (risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, klozapin, sertindol)	
Antiemetikler	
5HT3 antagonistleri (ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron), Domperidon, Metoklopramid	
Antibiyotikler	
Makrolidler (azitromisin, klaritromisin, eritromisin, telitromisin), Kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksacin, ofloksacin)	
Trimetoprim-sulfametoksazol	
Antifungal ilaçlar	
Flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol	
Antihistaminikler	
Methadone	
Antiarritmikler	
Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, Quinidine, Flecainide	

KAYNAKÇA

- Liperoti R, Fusco D, Cipriani MC, et al. Balancing the risks and benefits of antipsychotic medications for symptom management in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9: 693-695.
- Ng CG, Boks MP, Smeets HM, et al. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psycho-Oncology.* 2013;22: 762-767.
- Sato I, Onishi H, Yamada S, et al. Prevalence and initial prescription of psychotropics in patients with common cancers in Japan, based on a nationwide health insurance claims database. *Psycho-oncology* 2018;27: 450-457.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12e. *Pharmacotherapy of the Epilepsies, Valproic Acid* 2011.
- Ayano G, First generation antipsychotics: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: a review. *RRJChem* 2016;5: 53-63.
- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;261: 717.
- Seeman P, Dopamine receptor sequences: Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₄. *Neuropsychopharmacology* 1992.
- Barnes TR, Kane JM, Choosing between old and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry* 1996;9: 41-44.
- Kapur S, Seeman P, Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 2001;158: 360-369.
- Meltzer HY, The importance of serotonin-dopamine interactions in the action of clozapine. *The British Journal of Psychiatry* 1992;160: 22-29.
- Lieberman JA, Dopamine partial agonists. *CNS drugs* 2004;18: 251-267.
- Miller AD, Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 39-43.

13. Hornby PJ, Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001;111:106-112.
14. Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP, A Controlled Clinical Evaluation of Antiemetic Drugs. *JAMA* 1963;186:116-118.
15. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-909.
16. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. McGraw-Hill Education New York; 2014; Vol. 6.
17. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, et al. A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 1997; 314: 1088-1092.
18. Lawrence KR, Nasraway SA, Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 531-537.
19. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (8): 1334-49.
20. Grunberg SM, Gala KV, Lampenfeld M, et al. Comparison of the antiemetic effect of high-dose intravenous metoclopramide and high-dose intravenous haloperidol in a randomized double-blind crossover study. *J Clin Oncol* 1984; 2 (7): 782-7.
21. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9, CD012555.
22. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, et al. Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oncologist* 201; 24 (6): 347-357.
23. Bosnjak SM, Dimitrijevic J, Djordjevic F, Cancer and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on olanzapine. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10 (2): 180-8.
24. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology* 2010; 21 (suppl_5), 232-243.
25. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016; 34 (4): 381-386.
26. Breitbart W, Alici Y, Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (11): 1206-14.
27. Ahles TA, Root JC, Ryan EL, Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012; 30 (30): 3675-86.
28. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26 (1): 102-13.
29. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (2): 123-38.
30. Lipowski ZJ, Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987; 258 (13): 1789-92.
31. Massie MJ, Holland J, Glass E, Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry* 1983; 140 (8): 1048-50.
32. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 231-7.
33. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W, Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care* 2015; 13 (4): 1079-85.
34. Zun LS, Evidence-based review of pharmacotherapy for acute agitation. Part 2: Safety. *The Journal of emergency medicine* 2018; 54 (4): 522-532.
35. Farver DK, Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Safety* 2003; 2 (1): 21-35.
36. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165 (6): 696-701.
37. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. *Different algorithms for different drugs*. *Cancer treatment reviews* 2018; 63: 135-143.
38. Jonsson AK, Schill J, Olsson H, et al. Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs* 2018; 32 (1): 47-64.
39. Liperoti R, Graziano Onder D, Landi F, et al. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: a retrospective cohort study. *The Journal of clinical psychiatry* 2009; 70 (10): 1340.
40. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced arrhythmia. *Circulation* 2010;122: pp. 1426-1435