

Ziprasidon: Yeni Bir Atipik Antipsikotik İlaç

Dr. Artuner Deveci, Dr. Ayşen Esen Danacı¹

ÖZET:

ZIPRASİDON: YENİ BİR ATİPİK ANTİPSİKOTİK İLAÇ

Ziprasidon, şizofreni tedavisinde yüksek terapötik etkinlik ve tolerabilite profili gösteren benzisothiazol piperazin türevi yeni bir antipsikotiktir. Ziprasidon yüksek bir 5-HT_{2A}/D₂ reseptör bağlanma oranına sahiptir ve 5-HT_{1A} reseptörlerine afinitesi yüksektir. Klinik araştırmalar şizofreninin pozitif, negatif ve afektif belirtilerine karşı etkili olduğunu göstermiştir. En sık rastlanan yan etkiler geçici somnolans, baş dönmesi, bulantı, dispepsi ve kabızlık olarak gözlenmiştir. Kilo, prolaktin düzeyi, kolinerjik sistem, kognitif işlevler ve ekstrapiramidal sistem üzerindeki yan etkileri düşük oranlarda rastlanmıştır.

Anahtar sözcükler: ziprasidon, atipik antipsikotik, şizofreni, psikofarmakoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:276-282

ABSTRACT:

ZIPRASIDONE: A NEW ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC AGENT

Ziprasidone is a benzisothiazol piperazine derivative with a higher therapeutic efficacy and a favourable tolerability profile in the treatment of schizophrenia. Ziprasidone has a high 5-HT₂ to D₂ receptor binding ratio and also binds with high affinity to 5-HT_{1A} receptors. Clinical trials indicate that ziprasidone is effective in treatment of the positive, negative and affective symptoms of schizophrenia. The most frequent side effects associated with ziprasidone are generally a transient somnolence, dizziness, nausea, dyspepsia, and constipation. Side effects of ziprasidone on the weight, prolactin level, cholinergic system, cognitive functions, and extrapyramidal system seem to be minimal.

Key words: ziprasidone, atypical antipsychotic, schizophrenia, psychopharmacology

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:276-282

GİRİŞ

Şizofreni ve antipsikotik ilaç tedavisinde serotonerjik sistemin rolüne yönelik artan bir ilgi vardır. Şizofreni hastalarında postmortem araştırmaların çoğunda prefrontal korteksde %15-80 oranında 5-HT_{1A} reseptör dansitesinde artış bildirilmiştir (1). Bu durum dopamin reseptör afinitesi daha fazla olan tipik antipsikotiklerin dışında yeni bileşikler aramaya yöneltmiştir. Bunun sonucu başta klozapin olmak üzere değişik atipik antipsikotikler bulunmaya başlanmıştır. Bu amaçla geliştirilen tüm yeni antipsikotikler, yüksek 5-HT₂/D₂ reseptör oranı gösterir. Atipik antipsikotiklerin tedavinin tüm fazlarında yarar/zarar oranlarının daha yüksek olduğu, hastaların daha iyi sonuçlar aldığı gözlenmiştir (2).

Atipik antipsikotiklerin, haloperidol gibi tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında özellikle şizofreninin negatif belirtilerinin tedavisinde daha etkili olduğu gözlenmiştir (3). Antipsikotik tedavinin yan etkileri, tedavideki hastaların uyumunda önemli bir etmendir.

Özellikle bu uyumla ilgili olarak ekstrapiramidal sistem yan etkileri, sedasyon, kilo alımı ve cinsel disfonksiyon önemlidir. Reseptör bağlanma özelliklerindeki farklılıklar değişik yan etki profilleri gösterir (2).

Bu yazıda, yeni geliştirilmiş ve önümüzdeki yıl içinde Türkiye’de piyasaya çıkması planlanan atipik bir antipsikotik olan ziprasidon hakkında ön fikir verebilmek için literatür bilgisi gözden geçirilmeye çalışılmıştır. Diğer atipik antipsikotikler gibi şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklarda etkili olduğu, akut alevlenme durumlarında, pozitif ve negatif belirtilerde etkinliğinin gözlemlendiği, düşük yan etkiye sahip olduğu iddia edilmektedir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Ziprasidon, benzisothiazol piperazin grubundan yeni bir antipsikotiktir (4-5).

Ziprasidon, monoaminerjik reseptörler ve nörotransmitterlerde antagonist aktivite ve 5-HT_{1A} reseptörlerinde potent agonist aktivitenin kombinasyonu i-

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Manisa

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Artuner Deveci, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Manisa
Tel/Fax: +90 (236) 239 62 72
e-mail: artuner.d@superonline.com

Kabul tarihi: 12.10.2001

Tablo 1. Ziprasidon ile ilgili klinik araştırmaların özeti

Araştırma	Toplam hasta sayısı	Süre	Tedavi ve dozu	Hasta gruplarının sayısı	Bulgular
Keck ve ark. 2001 (22)	115	4-6 Hafta	Ziprasidon 40 mg Ziprasidon 80 mg Ziprasidon 120 mg Ziprasidon 160 mg Plasebo	16 18 22 25 34	Ziprasidon 160 mg/gün alan hastaların KPDÖ toplam ve manik alt ölçeği, KGİ ölçeğine göre iyileşmeler plasebodan fazla.
Daniel ve ark. 1999 (24)	302	6 hafta	Ziprasidon 80 mg Ziprasidon 160 mg Plasebo	106 104 92	Ziprasidon alan her iki grubun PNBDO toplam ve negatif alt ölçeği, KPDÖ toplam, KGİ ölçeğine göre iyileşmeler plasebodan fazla. Ayrıca 160 mg/gün ziprasidon alan hastanın MADDÖ'ne göre depresyon belirtilerinde iyileşme plaseboya göre fazla.
Keck ve ark. 1998 (23)	139	4 hafta	Ziprasidon 40 mg Ziprasidon 120 mg Plasebo	44 47 48	Ziprasidon 120 mg/gün alan hastaların KPDÖ toplam ve KGİ ölçeğine göre iyileşmeler plasebodan fazla
Arato ve ark. 1998 (25)	294	1 yıl	Ziprasidon 40 mg Ziprasidon 80 mg Ziprasidon 160 mg Plasebo	76 72 71 75	Ziprasidon alan her üç grubun akut alevlenme oranları plasebo grubuna göre anlamlı şekilde düşük, ayrıca negatif belirtilerde iyileşme daha fazla.
Goff ve ark. 1998 (26)	90	4 hafta	Ziprasidon 4 mg Ziprasidon 10 mg Ziprasidon 40 mg Ziprasidon 160 mg Haloperidol 15 mg	19 17 17 20 17	Ziprasidon 160 mg ve Haloperidol 15 mg alan gruplarda psikopatolojide düzelme diğer gruplara göre daha fazla. Ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin oluşumu haloperidol grubunda daha fazla.

le etkili yeni bir antipsikotiktir. 5-HT_{1A} reseptör agonizması, ziprasidonun klinik etkisinde önemli bir özelliktir, çünkü 5-HT_{1A} reseptör agonistleri kortikal dopamin salınımını artırır, bu da negatif belirtileri ve D2 antagonistlerinin yol açtığı ekstrapiramidal yan etkileri azaltmaya yarar. Sıçanlarla yapılan araştırmalarda ziprasidonun yol açtığı kortikal dopamin salınımıyla birlikte 5-HT_{1A} reseptör aktivitesi araştırılmış ve doğrusal bir ilişki saptanmıştır (6,7). 5-HT_{1A} reseptör agonist aktivitesi diğer atipik antipsikotiklerden belirgin şekilde yüksektir. Bu aktivitenin "dorsal raphe" hücre ateşlemesini inhibe ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir (8).

Ziprasidon, potent etkinliği olan kombine serotonin ve dopamin reseptör antagonisti bir ilaçtır. En

potent etkisi, 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasıdır. 5-HT_{2A}/D₂ reseptör afinitesi oranı diğer antipsikotik ilaçlardan daha yüksektir. İn vitro çalışmalar sonucunda ziprasidonun 5-HT_{2A}/D₂ değerinin 11 olduğu, diğer antipsikotiklerin değerlerinin 6.9 (risperidon), 5.5 (klozapin), 0.3 (klorpromazin), 0.016 (haloperidol) olduğu saptanmıştır (9). Güçlü bir 5-HT_{1A} agonisti olması yanında norepinefrin ve serotonin geri alımını engelleyici etkisi de bulunmaktadır. Norepinefrin ve serotonin geri alımını ile ilgili tek atipik antipsikotik ajandır. Norepinefrin ve serotonin geri alımını orta derecede etkiler. Ayrıca 5-HT_{1D}, 5-HT₇ ve 5-HT_{2C} reseptörlerine afinitesi yüksektir (9,10,11).

Ziprasidon haloperidol gibi D₃ reseptörü için potent bir afiniteye, D₄ reseptörü için ise orta derecede

bir afiniteye sahiptir. D1 reseptör afinitesi diğer dopamin reseptörlerinden 100 kat daha azdır. 5-HT_{2C} afinitesi klozapinden 5 kat ve risperidondan 19 kat fazladır (9). Ziprasidon muskarinik (M1), histaminerjik (H1) ve alfa-1 adrenerjik reseptörlere düşük afinitelidir (2). Biyokimyasal profili; ekstrapiramidal yan etkilerinin düşük, negatif belirtilerin tedavisinde etkili, ayrıca anksiyete ve duygudurum bozukluğu olan hastalarda da etkili olabileceğini göstermektedir (9). Sağlıklı deneklerle yapılan PET çalışmaları 5-HT₂ yoğunluğunun D2'den daha fazla olduğunu göstermiştir (10). Ziprasidonun 20-40 mg/lık iki günlük uygulaması sonucunda PET çalışmasında 5-HT₂ reseptör yoğunluğunun % 80-90 ve D2 reseptör yoğunluğunun da % 45-75 oranlarında olduğu gözlenmiştir (12).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Ziprasidon alındıktan 2-6 saat sonra kanda en yüksek düzeyine ulaşır, tek ya da multipl dozdan sonra pik düzeyi benzerdir. T_{max} süresi 4-5 saat arasındadır. Emilim oranları 1. günden 18. güne dek değişiklik göstermez. Sabit durum, dozdan 1-3 gün sonra sağlanır (13). Plazma yarı ömrü ortalama 6,6 saat olarak gözlenmiştir. Yaş ve cinsiyetin serum konsantrasyonu üzerinde etkisi pek anlamlı bulunmazken, özellikle yaşlılarda serum konsantrasyonunun gençlere göre % 20 daha fazla olduğu gözlenmiştir (14). Besinlerle alımı, biyoyararlılığını artırır. Böbrek ve karaciğer bozuklukları ilacın farmakokinetiği üzerinde düşük etkiye sahiptir. Bu durumlarda herhangi bir doz değişikliğine ihtiyaç duyulmamaktadır (15,16). Ziprasidon yüksek oranda metabolize edilir, idrar ya da feçesle değişiklik olmadan % 1-4'den daha az bir oranda atılır. Ziprasidon insan karaciğer mikrozomlarında CYP3A4 tarafından metabolize edilir. İn vitro çalışmalar, major metabolitlerinin CYP3A4 tarafından üretildiğini göstermiştir (5,14,17). Ziprasidonun metabolitlerinden sadece biri, S-metil-dihidroziprasidon (M9) sabit durum serum konsantrasyonuna sahip olup, ilacın terapötik aktivitesinden sorumludur (18,19). Major üriner metabolitleri; oksindolasetik asit, glukronid konjugat, benzothiazol-3-yl-piperazin (BITP), BITP-sulfoksit, BITP-sulfon ve onun laktamıdır. Ziprasidon sulfoksit ve sulfon insan serumundaki major metabolitlerdir (17).

ETKİNLİK

Ziprasidonunu etkinliğini tanımlamak için şizof-

reni ve diğer psikotik bozukluklarda çeşitli çift-kör, plasebo-kontrollü, tipik ve diğer atipik antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmalı araştırmalar yapılmaktadır (7).

Atipik antipsikotikler için çok büyük bir eksiklik olan parenteral formlarının olmayışına karşın, ziprasidon'un intramüsküler (İ.m.) formunun yapılmış olması bu ilaca bir avantaj sağlamaktadır.

Ziprasidon'un 2,5-20 mg doz aralığında İM uygulaması akut psikotik belirtileri azaltma ve özellikle hareket bozukluklarının haloperidole göre daha iyi tolere edilmesi ile anlamlı bulunmuştur. Ziprasidonun İ.m. uygulamadan oral uygulamaya geçişte etkili ve iyi tolere edildiği bulunmuştur (20,21).

Keck ve arkadaşlarının hospitalize edilmiş şizoafektif bozukluk tanılı 115 hasta üzerinde yaptığı çift-kör plasebo kontrollü araştırmasında, beş ayrı gruptaki hastalara 4 ve 6 hafta süre ile 40 mg/gün (n=16), 80 mg/gün (n=18), 120 mg/gün (n=22), 160 mg/gün (n=25) ziprasidon ve plasebo (n=34) uygulanmış. 160 mg/gün alan hastaların Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)'nin toplam ve manik alt ölçeği ile Klinik Global İzlenim (KGI) puanlarında iyileşme, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine 120 mg/gün alan hastaların KGI puanlarına göre iyileşmenin plasebodan daha fazla olduğu bulunmuştur. Ziprasidonun düşük yan etki oranlarıyla birlikte şizoafektif bozukluğun psikotik belirtileri yanı sıra afektif belirtilerinde de etkili olabildiği gözlenmiştir (22).

Keck ve arkadaşlarının ziprasidonun klinik etkinliği ve güvenilirliğini test etme amacına yönelik şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut epizottaki 139 hasta üzerinde gerçekleştirdiği çift-kör plasebo kontrollü çok merkezli faz III araştırmasında, üç ayrı gruptaki hastalara 4 hafta süre ile 40 mg/gün (n=44), 120 mg/gün (n=47) ziprasidon ve plasebo (n=48) uygulanmış. KPDÖ'ne göre plasebo grubunda %11, 40 mg/gün ziprasidon alan grupta %14, 120 mg/gün ziprasidon alan grupta %28 oranında iyileşmeler gözlenmiştir. 120 mg/gün ziprasidon uygulanan hastaların KPDÖ ve KGI'e göre iyileşmeleri plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. 40 mg/gün ziprasidon alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. Ziprasidon alan her iki hasta grubundan 5 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi yarı bırakmıştır. Bu hastalarda en sık görülen yan etkiler dispepsi, kabızlık, bulanıklık ve karın ağrısı olarak saptanmıştır (23).

Daniel ve arkadaşlarının şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut epizottaki hastalar üzerinde yapılan

çift-kör plasebo kontrollü 6 haftalık faz III araştırmasında 106 hastaya 80 mg/gün, 104 hastaya 160 mg/gün ziprasidon ve 92 hastaya plasebo uygulanmış. Ziprasidon uygulanan her iki hasta grubunda Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeğinin (PNBDÖ=SAPS, SANS) toplam ve negatif puanlarında, KPDÖ ve KGİ puanlarında iyileşmenin plasebo uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca 160 mg/gün ziprasidon alan hasta grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğine (MADDÖ) göre depresyon belirtilerinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (24).

Arato ve arkadaşlarının ziprasidonun şizofrenide akut alevlenmenin önlenmesi ve negatif belirtilerin tedavisini gözlemek için, çift-kör ve plasebo kontrollü, tıbbi gözetim altındaki stabil ve kronik şizofreni hastalarından oluşan bir hasta grubu üzerinde yaptıkları 1 yıllık izlem araştırmasında, dört ayrı gruptaki hastalara 40 mg/gün (n=76), 80 mg/gün (n=72), 160 mg/gün (n=71) ziprasidon ve plasebo (n=75) uygulanmış. Bu çalışmada 1 yıllık sürede akut alevlenme oranları %40,5 (40 mg/gün alan grup), %34,6 (80 mg/gün alan grup), %35,8 (160 mg/gün alan grup), %70,8 (plasebo alan grup) olarak gözlenmiş ve ziprasidon alan hasta gruplarının akut alevlenme oranları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hasta gruplarına uygulamak için PNBDÖ ve KGİ ölçekleri kullanılmış, ziprasidon alan gruplarda plaseboya göre negatif belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (25).

Goff ve arkadaşlarının DSM-III-R kriterlerini karşılayan şizofreni ve şizoafektif bozukluklu hospitalize edilmiş 90 hasta üzerinde yaptığı çift-kör haloperidolle karşılaştırmalı araştırmasında, beş ayrı gruptaki hastalara 4 hafta süre ile 4 mg/gün (n=19), 10 mg/gün (n=17), 40 mg/gün (n=17), 160 mg/gün (n=20) ziprasidon ve 15 mg/gün (n=17) haloperidol uygulanmış. KPDÖ toplam ve KGİ ölçekleri kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucunda 160 mg/gün ziprasidon ve 15 mg/gün haloperidol uygulanan hasta gruplarının 4 mg/gün ziprasidon alan hasta grubuna göre tüm psikopatolojiyi, özellikle de pozitif belirtileri azaltma yönünden daha etkili olduğu gözlenmiştir. 160 mg/gün ziprasidon alan grup dışındaki ziprasidon alan gruplardaki hastaların iyileşme değerleri benzer bulunmuştur. Yine araştırma sırasında ekstrapiramidal sistem yan etkileri nedeniyle

benztropin kullanımı durumu ziprasidon 160 mg/gün alan grupta %15, haloperidol 15 mg/gün alan grupta %53 olarak saptanmıştır (26).

YAN ETKİLER

Sık görülen yan etkiler geçici somnolans, baş dönmesi, sersemlik hissi, bulantı, dispepsi ve gözde ı-şık çarpması olarak bulunmuştur. Ortostatik hipotansiyon nadir gözlenmiştir. Serum prolaktin düzeyleri çoğu çalışmanın ileri dönemlerinde bile yüksek bulunmamıştır. SGOT ve SGPT aktiviteleri nadiren yükselmiş, fakat anlamlı bulunmamıştır. Tedavi ile ilişkili kan diskrazileri saptanmamıştır (5,23,24).

Kilo alımı

Obesitenin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi ile birlikte uzun süren tedavi sürecinde uyumu olumsuz etkilemesi önemlidir. Diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak ziprasidonun çekici olabilecek bir özelliği, kilo alımının klinik olarak anlamlı şekilde düşük bir orana sahip olmasıdır. Vücutta ağırlık artışıyla ilişkili olmayan tek atipik antipsikotik ilaçtır. Atipik antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda bir ay süresince kilo artışları hesaplanmış ve olanzapin kullanan hastalarda 2,3 kg, klozapin ile 1,7 kg, ketiapin ile 1,8 kg, zotepin ile 2,3 kg, risperidon ile 1 kg bulunmuştur. Ziprasidon ise bu artış miktarı 0,8 kg olarak gözlenmiştir. Ayrıca vücut ağırlığında artmanın özellikle tedavinin ilk 12 haftasında olduğu saptanmıştır (3,27-29).

Kardiyovasküler yan etkiler

Kardiyovasküler mortalite, şizofreni hastalarında genel popülasyondan daha fazla oranda bulunmuştur. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda ani ölüme yol açan ventriküler aritminin bir takım hazırlayıcı etkenleri vardır. Bazı antipsikotik ilaçlar aritmi yönünden yüksek risk taşırlar, özellikle bu durum QT intervali üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. Bu etki atipik antipsikotikler içinde en fazla sertindol'de bulunmuş, daha az sıklıkta ziprasidon'da bulunmuştur. Diğer atipik antipsikotikler risperidon, ketiapin, klozapin ve olanzapinin QT intervali üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalarda QT intervalinde uzamaya yol açan risk faktörleri ise özellikle hipokalemi, hipomagnezemi, bradikardi, konjenital uzun QT sendromu ve altta yatan herhangi bir kardiyak patoloji olarak belirlenmiştir (30).

Ekstrapiramidal sistem yan etkileri

Kısa ve uzun dönemli klinik çalışmalarda ziprasidonun ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin düşük olduğu saptanmıştır (2,31). Ziprasidon ile haloperidolü karşılaştıran araştırmalarda, İ.m. ve oral tedavi sürecinde ziprasidon kullanan hastalarda ekstrapiramidal sistem yan etkilerinde azalmayla birlikte antikolinerjik tedaviye ihtiyaç duyulmaması gözlenmiştir (7,20,25,26).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşimlerinin düşük potansiyelli olduğu, tıbbi tedavi alanlarda ve yaşlılarda güvenle kullanılabileceği gözlenmiştir. İn vitro çalışmalar ziprasidonun CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2 substratlarıyla ilişkisinin olmadığını; CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 inhibisyonunda düşük potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (18).

Potent bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazole (400 mg/gün) birlikte verilmesi sonucunda; ziprasidonun AUC değerinde %33'lük bir artış ve serum konsantrasyonunda %39'luk bir artış, ayrıca M9 metabolitinde %59'luk bir artış gözlenmiştir (32). Ziprasidonla düşük etkili bir CYP3A4 inhibitörü olan simetidin (800 mg/gün) birlikte verilmesi sonucunda, ziprasidonun metabolizmasında herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (33). Ziprasidonla bir CYP3A4 uyarıcısı olan karbamazepinin verilmesi sonucunda ise AUC değerinde %36'lık ve Cmax değerinde %27'lik bir azalma gözlenmiştir (34). Bir araştırmada ziprasidonun CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların klirensini inhibe etmediği şeklinde bir bulgu elde edilmiştir (35). Ziprasidonun propranolol, litium ve antiasitlerle birlikte verilmesinin; farmakokinetiği üzerinde değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir (33).

DOZ

Oral formundan başka intramüsküler formu da tedavinin başında kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar besinlerle alınan 80-160 mg'lık günlük dozun akut alevlenmeli hastalarda etkili olduğunu göstermiştir. Tedavinin devamı ve alevlenmenin önlenmesi için tercih edilen dozaj, günde iki kez 40-60 mg'dır. Ziprasidon iki yılın üzerinde bir süre güvenle verilmiştir. Uzun süreli klinik araştırmalar, ziprasidon kullanımının psikotik alevlenmenin önlenmesinde etkili oldu-

ğunu göstermiştir (21,24,25). Ziprasidonun İ.m. formunun somnolansa yol açtığı izlenmiştir. Ayrıca İ.m. formunun haloperidole göre enjeksiyon bölgesinde daha fazla ağrıya yol açtığı saptanmıştır (7).

PSİKİYATRİ'DE KULLANIMI

Ziprasidon şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri üzerinde etkili bir ilaçtır. Fakat defisitli ve tedaviye dirençli hastalarda henüz bir bilgiye sahip olunamamıştır. Norepinefrin ve serotonin geri alımının inhibisyonunun depresif ve kronik şizofreni hastalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Potent 5-HT1A agonist aktivitesi ile anksiyete belirtileri ve depresyonlu şizofreni hastalarında yararlı olabileceği gözlenmiştir (5).

Klinik çalışma bilgileri şizofreni ve şizoafektif bozukluk hastalarında pozitif, negatif ve depresif belirtilerin tedavisinde ziprasidonun 80-160 mg/gün'lük dozlarının etkili olduğunu göstermiştir. Yine klinik araştırmalar, ziprasidonun 40-160 mg/gün dozlarında idame tedavisinin, kronik ve subkronik şizofreni hastalarında psikotik alevlenmenin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Şimdiye kadar birçok araştırma kronik ve subkronik şizofreni ile şizoafektif bozukluk üzerinde odaklanmıştır. Biyokimyasal ve klinik profil ziprasidonun alkolizm, anksiyete bozuklukları ve psikotik belirtili afektif bozukluklarla da ilgili olabileceğini göstermektedir. İ.m. formunun olması akut ajitasyonlu psikotik hastalar için yararlı olabileceğini akla getirmektedir (22-26). Ziprasidonun 10 mg İ.m. dozunda, ajite psikotik hastanın kısa dönemli tedavisinde aşırı sedasyon oluşturmada etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu gözlenmiştir (36,37). Keck ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada ziprasidonun 120 mg/gün dozunda, çok düşük bir yan etki sıklığı ile şizofreni ve şizoafektif bozukluğun pozitif, negatif ve afektif belirtilerinin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (23).

Sallee ve arkadaşlarının araştırmasında, ziprasidon 5-40 mg/gün dozunda Tourette sendromunun tedavisinde etkili ve iyi tolere edilmiş olarak bulunmuştur. Ziprasidon çocuklarda, ekstrapiramidal yan etkiler yönünden düşük riskli olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte tik bozukluklu çocuklarda etkinlik ve güvenlik konusunda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu gözlenmiştir (38).

Bazı araştırmalar ile ziprasidonun şizofreni ve demansda kognitif fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu şeklinde sonuçlar ortaya çıkmıştır (31).

SONUÇ

Klinik araştırmalar, ziprasidonun şizofreni ve şizo-afektif bozuklukta pozitif, negatif ve afektif belirtilere karşı etkili olduğunu göstermiştir. Serotonin ve norepinefrin geri alımını etkilemesi nedeniyle başta anksiyete ve duygudurum bozuklukları olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklarda da etkili olabileceği düşünülmek-

tedir. Yan etkileri incelendiğinde motor, kognitif, vücut ağırlığı artışı, prolaktin salınması ve antikolinergik yan etkilerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, i.m. formunun haloperidole göre daha az motor yan etkilerle birlikte, hızlı etkiye sahip olduğu izlenmiştir. Ziprasidonun uzun süreli tedavide, tedaviye dirençli şizofrenide ve diğer psikiyatrik bozukluklarda kullanımı ile ilgili araştırmalara gereksinim olduğu düşüncesindedir.

Kaynaklar:

1. Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: A promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol* 2001; 15:37-46.
2. Casey DE. Barriers to progress—the impact of tolerability problems. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (suppl 1):S15-9.
3. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 2001; 24:59-73.
4. Daniel DG, Copeland LF. Ziprasidone: Comprehensive overview and clinical use of a novel antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:819-828.
5. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-dopamine antagonists (Biological Therapies). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry VII. Edition (Eds) BJ Sadock, VA Sadock. Williams and Wilkins. Baltimore 2000:2455-2474.
6. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH. 5-HT_{1A} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2000; 48:229-237.
7. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001945.
8. Sprouse JS, Reynolds LS, Braselton JP, Rollema H, Zorn SH. Comparison of the novel antipsychotic ziprasidone with clozapine and olanzapine: inhibition of dorsal raphe cell firing and the role of 5-HT_{1A} receptor activation. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:622-631.
9. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:101-113.
10. Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Alpert NM, Rauch SL, Elmaleh DR, Shoup TM, Williams SA, Rubin RH. Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine₂ receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279:939-947.
11. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000 24;68:29-39.
12. Micelli JJ, Gunn KP, Rubin RH. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of ziprasidone in healthy volunteers. Presented at: 35th Annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology, 9-13 December 1996.
13. Micelli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S5-13.
14. Wilner KD, Tensfeldt TG, Baris B, Smolarek TA, Turncliff RZ, Colburn WA, Hansen RA. Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):15S-20S.
15. Aweeka F, Jayasekara D, Horton M, Swan S, Lambrecht L, Wilner KD, Sherwood J, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in patients with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S27-34.
16. Everson G, Lasseeter KC, Anderson KE, Bauer LA, Carithens RL Jr, Wilner KD, Johnson A, Anziano RJ, Smolarek TA, Turncliff RZ. The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (suppl 1):21S-26S.
17. Prakash C, Kamel A, Gummerus J, Wilner K. Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:863-872.

18. Prakash C, Kamel A, Cui D, Whalen RD, Micelli JJ, Tweedie D. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(suppl 1):S35-42.
19. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:393-414.
20. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M.Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:933-941.
21. Brook S, Swift R, Harrigan EP. The tolerability and efficacy of intramuscular ziprasidone. *European Neuropsychopharmacology* 1997; 7(suppl 2):S215.
22. Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:27-35.
23. Keck PE Jr, Buffenstein A, Ferguson J, Feighner J, Jaffe W, Harrigan EP, Morrissey MR. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140:173-184.
24. Daniel DG, Zimbroff D, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:491-505.
25. Arato M, O'Connor R, Bradbury JE, Meltzer H. Ziprasidone in the long-term treatment of negative symptoms and prevention of exacerbation of schizophrenia. *European Psychiatry* 1998; 13:S303.
26. Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapiernie K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:296-304.
27. Taylor DM, Mc Askill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:416-432.
28. Wetterling T. Weight gain from atypical neuroleptics—an underreported adverse effect? *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68:546-556.
29. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Capelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-1696.
30. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26:62-72.
31. Stahl SM. Antipsychotic agents. *Essential Psychopharmacology*. Second Edition (Ed) SM Stahl. Cambridge University Press 2000:401-458.
32. Micelli JJ, Smith M, Robarge L, Morse T, Laurent A. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics: a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S71-6.
33. Wilner KD, Hansen RA, Folger CJ, Geoffroy P. The pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers treated with cimetidine or antacid. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S57-60.
34. Micelli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S65-70.
35. Wilner KD, Demattos SB, Anziano RJ, Apseloff G, Gerber N. Ziprasidone and the activity of CYP 2D6 in healthy extensive metabolizers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1):S43-8.
36. Lessem MD, Zajecka JM, Swift RH, Reeves KR, Harrigan EP. Intramuscular ziprasidone, 2 mg versus 10 mg, in the short-term management of agitated psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:12-8.
37. Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Rapid-acting, intramuscular ziprasidone 10 mg and 20 mg in patients with psychosis and acute agitation: results of two double-blind, randomized, fixed-dose studies. *European Psychiatry* 1998; 13:S304.
38. Sallee F, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB. Ziprasidone treatment of children and adolescents with tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:292-299.