

Aripiprazol'un Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Haldun Soygür

ÖZET:

Aripiprazol'un farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri

Birinci kuşak antipsikotik ilaçların klinik kullanıma girmelerinden bu yana geçen elli yılı aşkın süre içinde, farklı etki mekanizmaları üzerinden etki gösteren yeni antipsikotik ilaçların bulunabilmesi için büyük bir çaba harcanmıştır. Atipik antipsikotikler içinde, dopamin D2 reseptörleri üzerinde kısmi agonistik özellikli ilk ilaç olan aripiprazol dikkat çekmektedir. Farmakolojik çalışmalar sonucunda, aripiprazol'un dopamin D2S ve D2L reseptörlerinde yüksek afiniteli bir kısmi agonist olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda aripiprazol, dopamin D3 ve serotonin 5-HT1A reseptörlerinde de yüksek afiniteli kısmi agonist, serotonin 5-HT2A ve 5-HT2B reseptörlerinde yüksek afiniteli bir antagonist, serotonin 5-HT2C reseptöründe orta afiniteli zayıf bir kısmi agonist ve 5-HT7 reseptöründe yüksek afiniteli zayıf bir kısmi agonisttir.

Aripiprazol, farmakokinetik özellikleri bakımından N-dealkilasyon, hidroksilasyon veya dehidrojenasyon yollarıyla ve sitokrom p 450 (CYP) 3A4 ve CYP 2D6 enzim sistemleri aracılığı ile karaciğerde metabolize edilen bir antipsikotiktir. İlacın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü (t_{1/2}); tek doz aripiprazol için 75 saat ve metaboliti de-olan hidroariprazol için 94 saattir.

Aripiprazol'un aşırı dopamin etkinliğinin olduğu mezolimbik dopamin yolağında işlevsel antagonist etkinlik göstererek dopamini azaltırken, dopamin etkinliğinin azaldığı mezokortikal yolda işlevsel agonist etkinlik göstererek dopamini arttırdığı ve antipsikotik etkisinin bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bahsedilen etki mekanizması ile aripiprazol'un, şizofrenideki pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozukluklarının düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ekstrapiramidal yan etkiler, metabolik sendrom açısından az risk taşıması ve prolaktin kan düzeyinde artışa neden olmaması aripiprazol'un klinik olarak önemli bir ayırt edici özelliğidir.

Aripiprazol, farklı etki mekanizması ile hem mevcut endikasyon alanında, hem de potansiyel endikasyon alanlarındaki araştırmalarla birlikte, psikiyatrikolojide yeni açılımlar yaratmaya aday bir ilaçtır.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol, farmakokinetik, farmakodinamik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 1):S1-S6

ABSTRACT:

Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of aripiprazole

Efforts have continued to introduce new antipsychotics with different mechanisms of action following the clinical use of typical antipsychotics for the last fifty years. Among all atypical antipsychotics, aripiprazole has attracted attention since it is the first one having D2-receptor partial agonist properties. As a result of pharmacological studies, aripiprazole was shown to be partial agonist at D2S and D2L receptors with high affinity. At the same time aripiprazole is a partial agonist at D3 and 5-HT1A receptors with high affinity; antagonist at 5-HT2A and 5-HT2B receptors with high affinity; weak partial agonist at 5-HT2C receptors with moderate affinity, and weak partial agonist at 5-HT7 receptors with high affinity.

Aripiprazole is metabolized by N-dealkylation hydroxylation or dehydration and also by cytochrome P450 3A4 and CYP2D6 in the liver. The mean terminal elimination half-life (t_{1/2}) is 75 hours for only one dose of aripiprazole and 94 hours for its metabolite dehydroaripiprazole. Antipsychotic activity of aripiprazole occurs in such a way that it decreases dopamine by antagonistic properties in the mesolimbic hyperactive dopaminergic pathways and at the same time, it also increases dopamine by agonistic properties in the hypoactive mesocortical dopaminergic pathway. So using this mechanism of action, aripiprazole has been reported to be effective for the positive and negative symptoms, and cognitive deficits of schizophrenia. Furthermore, low extra pyramidal system side effect and metabolic syndrome risk and not causing hyperprolactinemia are the important distinctive properties of aripiprazole.

By means of different mechanisms of action and with further research on present and potential future treatment indications, aripiprazole seems to be a candidate for new advances in the psychopharmacology.

Key words: Aripiprazole, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18(Suppl. 1):S1-S6

GİRİŞ

Aripiprazol, günümüzde klinik uygulamada kullanılan ikinci kuşak antipsikotik ilaçlar içinde dopamin D2 reseptörleri üzerinde kısmi agonistik özelliği olan ilk ilaçtır. Bu yönü ile bir bakıma üçüncü kuşak antipsikotik olarak nitelenebilecek olan aripiprazol'un sahip olduğu etki profili sadece bu

özelliği ile de sınırlı değildir. Klinik olarak pozitif ve negatif belirtiler üzerinde, diğer antipsikotik ilaçlar ile benzer etkililik gösterdiği saptanmıştır. Şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarının düzeltilmesinde etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Özellikle ekstrapiramidal yan etkiler, metabolik sendrom açısından daha az risk taşıması ve prolaktin kan düzeyinde artışa neden olmaması ari-

Psikiyatri Doçenti, Farmakoloji Bilim Doktoru
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Haldun Soygür, Psikiyatri Doçenti, Farmakoloji
Bilim Doktoru, Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi,
Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-465-371 7

Elektronik posta adresi / E-mail address:
soygur.haldun@isbank.net.tr

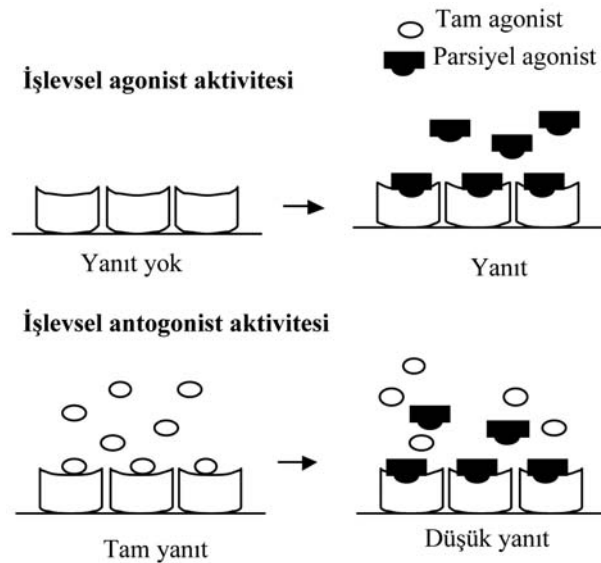
Kabul tarihi / Date of acceptance:
15 Ağustos 2008 / August 15, 2008

piprazol'ün klinik olarak önemli bir ayırd edici özelliğidir. Aripiprazol, kimyasal yapısı mevcut antipsikotiklerden hiçbirine benzemeyen bir kinolinon türevidir (1,2).

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Kısmi Agonistik Etki Kavramı

Farmakolojide ilaçların farmakodinamik özelliklerini ve etki düzeneklerini incelerken, iki temel terimden yola çıkılması gereklidir. Afinite terimi, bir ilaç ya da liganın reseptörle oluşturduğu geri dönüşümlü bir kompleksi tanımlar. Etkililik (efficacy) terimi ise, herhangi bir ilacın, bir reseptöre bağlandığında ortaya çıkardığı işlevsel yanittir. Bu, aynı zamanda, o reseptördeki intrinsek aktiviteye karşılık gelir. Reseptöre bağlandığında maksimum yanıt oluşturan ilaç tam agonist; reseptöre bağlandığında bu reseptör üzerinden etki eden endojen liganın etkisini tamamen ortadan kaldıran ilaç tam antagonisttir. Kısmi agonistin etkisi, agonist ve antagonistlerin etkilerinin arasında bir yelpazede yer alır. Tam agonist, nörotransmisyonu artırmak ve biyolojik yanıt oluşturmak için reseptöre bağlanır. Reseptöre bağlanan antagonist, endojen nörotransmitter ve bir egzogen agonistin etkilerini durdurur. Agonist yokluğunda, antagonistin intrinsek etkinliği yoktur. Kısmi agonistler, reseptörde tam agonistlerden daha düşük bir intrinsek etkinliğe sahiptir; bu nedenle de tam agonist kadar biyolojik yanıt oluşturmaz. Sonuç-



Şekil 1: Bir kısmi agonistin etki düzeneği. Böyle bir molekül ortamdaki tam agonist düzeyine bağlı olarak agonist veya antagonist aktivite gösterebilir (2).

ta çevredeki endojen ligan seviyelerine göre işlevsel olarak agonist veya antagonist gibi davranır. Bir kısmi agonist, ortamda tam agonist yokken işlevsel agonist etkinliği gösterir (Şekil 1). Fakat, burada yanıt, tam agonistin oluşturacağından daha düşük olacaktır. Bir kısmi agonist, ortamda tam agonist varken ondan daha zayıf etki gösterdiğinden, işlevsel antagonist etki göstermiş olur (Şekil 1). Bu bağlamda kısmi agonistler nörotransmitter seviyelerinde aşırılık ve eksiklikle giden durumlarda önemli bir seçenek oluşturur (3).

Bir kısmi agonistin oluşturduğu farklı işlevsel etkililik, endojen nörotransmitterlerin seviyesinden olduğu kadar, kendisinin intrinsek aktivitesi ve reseptöre bağlanma afinitesinden de etkilenir. Yüksek intrinsek aktivite, tam agonistinkine benzer bir yanıtı neden olurken, düşük intrinsek aktivite de ise antagoniste benzer etkiler oluşmasına neden olur. Düşük reseptör afinitesi, anlamlı bir agonistik veya antagonistik etki yaratmak için yetersiz bir bağlanmaya neden olacağından, ideal bir kısmi agonistin reseptöre bağlanma afinitesi yüksek olmalıdır (1,3).

Dopamin D2 Reseptörleri Üzerinde Kısmi Agonistik Etkiden Beklenenler

Dopamin D2 reseptörlerinin kısmi agonistleri, şizofreni tedavisinde potansiyel olarak etkili görünmektedir ve muhtemelen üstün bir tedavi seçeneğidir. Bu düzeneğe sahip bir ilaç, aşırı dopamin etkinliğinin olduğu ve pozitif belirtilerin nedeni olarak görülen mezolimbik dopamin yolağında işlevsel antagonist etkinlik göstermelidir. Bununla birlikte, dopamin etkinliğinin azaldığı ve negatif belirtiler ile nörokognitif işlev bozukluğundan sorumlu tutulan mezokortikal yolakta işlevsel agonist etkinlik göstermelidir. Bir kısmi dopamin agonisti nigrostriatal veya tuberoinfundibular yolaklarda dopaminerjik etkinliği tamamen durdurmaz. Oysa, dopamin reseptör antagonistleri, bu blokajı yaparak ekstrapiramidal belirtiler ve prolaktin düzeylerinde artışa neden olurlar (1).

Kısmi dopamin agonistleri, dopamin otoreseptörleri üzerindeki etkileriyle dopaminerjik etkinliği azaltabilirler (4). Bu reseptörlere bağlanan agonist (nöron terminaline (presinaptik reseptörler) ve nöron somasına yerleşen (somatodendritik reseptörler) dopamin sentez ve salınımını azaltır ve nöronal ateşlenmeyi inhibe eder. Yüksek reseptör rezervi (presinaptik reseptörler)

ve düşük endojen dopamin düzeyleri (somatodendritik reseptörler) dopamin kısmi agonistinin bu reseptörlerde dopaminerjik nörotransmisyonu azaltarak agonist aktivite gösterebileceğini düşündürmektedir. Mezolimbik yolaktaki böyle bir aktivite, şizofrenideki pozitif belirtilerin kontrolüne yardımcı olabilir. Fakat, dopamin otoresptörleri, dopamin agonistlerinin tekrarlayan uygulamalarıyla kolayca down-regule olurlar; bu nedenle böyle bir düzeneğin belirtiler üzerinde uzun dönemli etkisinin çok küçük olacağı öngörülür (1).

Serotonin 5HT1A Reseptörleri Üzerinde Kısmi Agonistik Etkiden Beklenenler

5-HT1A reseptörlerinde kısmi agonist etkinliği, şizofreni hastalarındaki negatif belirtilerin, duygudurum belirtilerinin ve bilişsel işlevlerin düzelmesine katkı sağlayacağı öngörülebilir. Fakat, bugüne kadar böyle bir etkinliğin klinik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamıştır. 5-HT1A reseptörlerinde agonist ve antagonist etkinliği araştıran araştırmalar, kısmi agonistlerin pre-sinaptik reseptör etkinlikleri ile post-sinaptik reseptör blokajının en elverişli kombinasyonu olduğunu belirtmişlerdir (5). Postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu amnezik, anksiyojenik problemlere ve uyku bozukluğuna yol açar. Buna ters biçimde, bu reseptörlerde tam antagonist etkinlik, presinaptik reseptör etkinliğince düzenlenen ek bilişsel işlevler ve duygudurum belirtileri üzerindeki anksiyolitik, antiagresif ve muhtemel antidepresan yararlılıkları önler (1).

Sonuç olarak, dopamin ve serotonin reseptörlerindeki kısmi agonistik etkililik, şizofreni hastalarında pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler üzerinde olumlu etkiler ortaya koyarken, tam reseptör blokajı yapan ajanların yol açtığı olumsuz etkilere neden olmamaktadır.

Aripiprazolün Etki Düzenegi

Farmakolojik çalışmalar aripiprazolün dopamin D2 reseptöründe yüksek afiniteli bir kısmi agonist, tam agonist ya da antagonist gibi davranabileceğini göstermiştir. Bağlanma çalışmalarında, dopamin D2S ve D2L reseptörlerinde yüksek afiniteli bir kısmi agonist olduğu üzerinde uzlaşılmaktadır. Aripiprazol, aynı zamanda dopamin D3 ve serotonin 5-HT1A reseptörlerinde de yüksek afiniteli kısmi agonist, serotonin 5-HT2A ve 5-HT2B reseptörlerinde yüksek afiniteli bir antagonist, serotonin 5-HT2C reseptöründe orta afiniteli zayıf bir

kısmi agonist ve 5-HT7 reseptöründe yüksek afiniteli zayıf bir kısmi agonisttir. Ayrıca aripiprazolün $\alpha1A$, $\alpha1B$ ve $\alpha2C$ adrenoreseptörleri ile histamin H1 reseptörlerinde de orta afinitesi mevcuttur (6,7). Aripiprazolün farmakolojik profili, hem birinci kuşak hem de ikinci kuşak atipik antipsikotiklerden, dopamin D2 reseptörlerinde antagonist ya da ters agonist olmaktan ziyade, kısmi agonist olması ile ayrılır. İkinci kuşak atipik antipsikotikler tipik antipsikotik ilaçlardan yüksek 5-HT2:D2 afinite oranı (sıklıkla 10 nM ya da daha yüksek) ve dopamin D2 reseptörü için düşük afinite ile ayrılırlar. Buna karşılık aripiprazolün, düşük 5-HT2:D2 afinite oranı (1.0'dan düşük) ve dopamin D2 reseptörü için yüksek afinitesi (1.0 nM veya daha yüksek) mevcuttur (8). Aripiprazolün reseptörlere bağlanma profili Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Aripiprazolün reseptörlere bağlanma profili (2)

Reseptör tipi	K _i (nmol/L)
Dopamin reseptörleri	
D ₁	265
D ₂	0.34
D ₃	0.8
D ₄	44
D ₅	95
Serotonin reseptörleri	
5HT _{1A}	1.7
5HT _{2A}	3.4
5HT _{2C}	15
5HT ₆	214
5HT ₇	39
Diğer reseptörler	
Histamin H ₁	61
SERT	98
α_1 - Adrenerjik	57
Kolinerjik muscorinik	IC ₅₀ > 1000 nmol/L

IC₅₀= Bağlanmanın %50'sini inhibe eden konsantrasyon, SERT= Serotonin transporter
K_i= İnhibisyon sabiti

Hayvan çalışmaları, aripiprazolün kısmi agonizmasının dopamin D2 aracılı nörotransmisyonu dengelediğini düşündürmektedir. Hiperdopaminerjik durumlarda, aripiprazol artmış dopamin düzeylerinin etkisini bloke ederek bir antagonist gibi davranır, hipodopaminerjik durumlarda ise agonist etkilerini gösterir. Aripiprazolün düşük katalepsi düzeyi, kısmen 5-HT1A antagonistleri ile geri döndürülebilir. Bu bulgu da klinik olarak gözlenen düşük ekstrapiramidal belirti insidansında, 5-HT1A reseptörlerindeki kısmi agonizmanın etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar aripip-

razol'ün atipik profilinin, büyük ölçüde dopamin D2 ve 5-HT1A reseptörlerindeki kısmi agonizma aracılığıyla olduğunu düşündürmekle birlikte 5-HT2A reseptör antagonizması da rol oynuyor olabilir (6,8,9,10).

Mamo ve arkadaşları, şizofreni hastalarında düşük ekstrapiramidal belirti insidansının farmakolojik temelini incelemek için, dopamin D2, 5-HT1A ve 5-HT2 reseptörlerinde pozitron emisyon tomografisi uygulayarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında, şu sonuçları vurgulamışlardır: Bulgular, %65 D2 reseptör işgali ile terapötik etki ve %80'in üzerindeki D2 reseptör işgali ile ekstrapiramidal belirtilere neden olan geleneksel antipsikotik ilaçlardan farklı olarak, terapötik dozdaki aripiprazol'ün, çoğu olguda %80'den %90'ın üzerine kadar D2 reseptör işgaline rağmen ekstrapiramidal belirtilere neden olmadığını göstermektedir (11). Bu bulgular, Yokoi ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerdeki sonuçlarıyla tutarlılık taşımaktadır (12). Dopamin D2 reseptör işgalini saptamak için rakloprid kullanılmıştır. Rakloprid hem yüksek, hem düşük agonist afinite durumlarında reseptöre eşit olarak bağlanan bir antagonisttir ve aripiprazol'ün agonist ya da antagonist etkilerini ayırd etmez. Her ne kadar aripiprazol klinik olarak uygulanan dozlarda yüksek D2 reseptör işgaline sahipse de, kısmi agonizması tam antagonistlerle görülen D2 reseptör aracılı nörotransmisyonundan çok daha düşük işlevsel antagonizmaya neden olmaktadır (13). İkinci kuşak atipik antipsikotiklerden farklı olarak, aripiprazol D2 reseptörlerinden daha az şekilde 5-HT2 reseptörlerini işgal eder. Bu bulgu, düşük 5-HT2'nin vitro afinitesi ile tutarlıdır. 5-HT1A reseptör işgali (ortalama %16) görülür. Araştırmacılar, aripiprazol'ün atipik profilinin farmakolojik temelini muhtemelen dopamin D2 reseptör kısmi agonizması ile ilgili olduğunu düşünmektedirler. Ancak, 5-HT1A reseptör işgalinin bir 5-HT1A antagonisti olan [11C]WAY100635 ile ölçülmesi olasılıkla aripiprazol'ün atipik profilindeki 5-HT1A kısmi agonizmasının işlevsel rolünü tam olarak yansıtamamaktadır. Agonist ya da kısmi agonistlerle 5-HT1A reseptör işgalini incelemek için [11C]WAY100635 kullanılan daha önceki insan çalışmaları, açıkça 5-HT1A reseptör agonizmasına işaret eden yan etkilere rağmen düşük işgal olduğunu ya da hiç işgal olmadığını göstermiştir. Bu gözlemler, açıkta kalan çok sayıda reseptör, yüksek afiniteli agonist konfigürasyonuna sahip az sayıdaki 5-HT1A reseptörü, [11C]WAY100635 ve agonistlerin reseptörün fark-

lı bölgelerine bağlanarak [11C]WAY100635'in agonistlerin bağlanmasına duyarsız kalmasına yol açması gibi yorumlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Aripiprazol'ün 5-HT1A için yüksek afinitesi ve kısmi agonizması, 5-HT1A reseptör blokajı sonrası aripiprazol'ün artan kateleptojenik potansiyeli ve [11C]WAY100635'in 5-HT1A agonistlerine duyarsız kaldığı PET çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda, mevcut kanıtlar hem dopamin D2, hem de 5-HT1A kısmi agonizmasının aripiprazol'ün ekstrapiramidal belirtilerden uzak kalması için önemli etmenler olduğunu düşündürmektedir. Orta düzeydeki 5-HT2 reseptör blokajı ilave katkıda bulunabilir, ancak bu yeterince açık değildir. Aripiprazol, dopamin D2 aracılı ve serotonerjik nörotransmisyonu hedef alan ikinci kuşak atipik antipsikotik ilaçların işlevsel ayak izlerini takip eden ve buna ilave bir etki düzeneği olarak dopamin D2 kısmi agonizması gösteren bir ilaçtır (10,14,15).

Shim ve arkadaşları, haloperidol almakta olan şizofreni olgularına ek olarak aripiprazol verildiğinde, olguların büyük kısmında hem haloperidol aracılı hiperprolaktineminin, hem de artmış prolaktin düzeyiyle ilişkili cinsel işlev bozukluğunun geri çevrilebildiğini bildirmişlerdir. Makalenin sonuçları, aripiprazol'ün insanlarda kısmi dopamin D2 reseptör agonisti gibi çalıştığını göstermektedir. Dopamin D2 reseptörüne olan afinitesi haloperidol ile başarılı şekilde yarışmasına izin verirken, haloperidol aracılı hiperprolaktinemiye geri döndürmeye yetecek kadar agonizma da sağlamaktadır (16).

Mamo ve arkadaşları ile Shim ve arkadaşlarının makaleleri, aripiprazol'ün atipik profilinin dopamin D2 reseptöründe kısmi agonizma rolü olduğuna dikkat çekmektedir. Aripiprazol, ikinci kuşak atipik antipsikotiklere benzer şekilde dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu düzenlerken, kısmi D2 reseptör agonizması düşük ekstrapiramidal belirti yatkınlığı ve hiperprolaktinemi olasılığında azalma sağlamaktadır (2).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Aripiprazol'ün farmakokinetik özellikleri, randomize çalışmalar yoluyla araştırılmıştır. Bunlar doz aralıkları ya da doz titrasyonu ya da tek doz çalışmalarıdır. Pek çok çalışma, dehidro-aripiprazol'ün farmakokinetiğinin analizini de kapsamaktadır. Bir çalışma dışındaki bütün çalışmalarda, sağlıklı gönüllüler de yer almıştır. Tek doz

olarak 15-20 mg/gün aripiprazol alan bireylerle ya da bölünmüş dozlarda 30mg/gün aripiprazol alan bireylerle çalışmalar yapılmıştır. Günde 5, 10, 15, 20 mg aripiprazol verilerek yapılan doz belirleme çalışmalarında, oral uygulama 14 gün boyunca yapılmış ve denekler aripiprazol'ü, önce 2 gün boyunca 10 mg/gün oral almışlar, sonraki iki gün boyunca 20 mg/gün almışlar, sonra 10 gün boyunca 30 mg/gün almışlardır. Aripiprazol günde tek doz ve açlık halinde verilmiştir. Klinik olarak belirgin renal ya da hepatik bozulmaya rastlanmamıştır. Yaş, sigara içme, cinsiyet, etniste gibi faktörlerin aripiprazol'ün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Aripiprazol yiyeceklerle ya da açken günün saatinden bağımsız olarak alınabilmektedir (17).

Emilim ve Dağılım

Aripiprazol oral alımdan sonra iyi emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, birden çok doz uygulamalarından sonra 3 saattir. Tek doz aripiprazol kullanımında da benzer sonuçlar bildirilmiştir: 10 mg/gün dozda plazma konsantrasyonu 5 saat; 15 mg/gün dozda 3.5 saattir. Aripiprazol'ün ortalama oral biyoyararlanımı %87'dir. Ayrıca günde 5-30 mg dozlarda kullanılan aripiprazol'ün farmakokinetik nitelikleri doğrusal bir nitelik taşır. Tekrarlayan dozlar halinde verilen aripiprazol birikmektedir. Hem ortalama pik plazma konsantrasyonu (Cmax), hem de plazma konsantrasyonu 24 saatlik zaman eğrisi altında kalan ortalama alan (EAA24), birinci günden yaklaşık 3-4 kat fazla saptanmıştır (17,18).

İki kompartmanlı açık model üzerinden yapılan analizlerde, aripiprazol'ün bu şekilde birikimi, ilacın emiliminin dağılım ve eliminasyonundan daha hızlı olması ile açıklanabilir. Ayrıca, ilacın birikimi onun relatif olarak uzun yarılanma ömrü ile de ilişkili olabilir. Kompartmanlara dayalı analizlerden elde edilen ondüncü gündeki EAA24 değerleri, kompartmantal olmayan analizlerden elde edilen sonuçlarla benzerlikler taşımaktadır. Sağlıklı bireylerde, açken alınan 15 mg aripiprazol'ün ardından ölçülen pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ve EAA sonsuz değerleri sırasıyla 6.9 ng/ml, 60 saat ve 1433 ng.saat/ml'dir (17).

Aripiprazol'ün ve major aktif metabolitinin %99'undan fazlasının terapötik ilaç konsantrasyonlarında plazma proteinlerine bağlanmasına karşın, aripiprazol'ün yaygın bir ekstrasvasküler dağılımı vardır. Aripipra-

zol'ün intravenöz uygulamasından sonra kararlı durumda, görünür dağılım hacmi 404 litredir (ya da 4.9 litre/kg). İki kompartmanlı açık modelden sağlanan verilere göre görünür dağılım hacmi 10 mg dozda 134 litre, 15 mg dozda 139 litredir. Hem aripiprazol, hem de major metaboliti dehidro-aripiprazol için kararlı durum seviyesine 14. günde ulaşmıştır (3,18).

Metabolizma ve Eliminasyon

Aripiprazol, N-dealikasyon, hidroksilasyon veya dehidrojenasyon yollarıyla ve sitokrom p 450 (CYP) 3A4 ve CYP2D6 enzim sistemleri aracılığı ile karaciğerde metabolize olur. Major metabolit olan dehidro-aripiprazol'ün kararlı durumdaki sistemik maruziyeti esas ilacın %40'ıdır. Hastaların küçük bir bölümü zayıf metabolizma ediciler olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastaların CYP2D6 substratlarını metabolize etme kapasiteleri düşük olduğu için, daha iyi metabolize edenlere göre aktif maddeye %60'dan daha fazla maruz kalmaktadır (17).

Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü; (tq/2B) tek doz aripiprazol için 75 saat ve dehidroaripiprazol için 94 saat civarındadır. Birden çok doz uygulaması yapıldığında, bu değerlerin kısaldığı görülmektedir. Bu değer, kompartmantal olmayan analizlerde 50 saat, kompartmantal analizlerde 58 saattir (17,18).

Aripiprazol'ün eliminasyonu primer olarak karaciğerde metabolize edilmesiyle olduğundan, ilacı zayıf metabolize edenlerde t1/2B değeri neredeyse ikiye katlanır (146 saat). Aripiprazol'ün renal klirensi minimal düzeydedir. Tek doz ilaç uygulamasından sonra %1'den azının ve yaklaşık %18'inin sırasıyla idrar ve dışkıyla değişmeden atıldığı saptanmıştır (17).

İlaç Etkileşimleri

Henüz, klinik bakımdan önem taşıyabilecek farmakokinetik ilaç etkileşimlerine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, bazı ilaçlarla beraber kullanılması durumunda aripiprazol dozunun ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Paroksetin, fluoksetin, kinidin gibi CYP2D6 inhibe edicileri ile ketokonazol ve makrolit grubu antibiyotikler gibi CYP3A4 inhibe edicileri, aripiprazol'ün serum konsantrasyonunu arttırabilir ve eliminasyonunu azaltabilir. CYP3A4 uyarıcısı olan karbamezapin ise aripiprazol serum konsantrasyonunu azaltabilir. Bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında aripiprazol dozunun dik-

katle düzenlenmesi gerekmektedir (17-19). Aripiprazol'ün lityum, valproat ve famotidin ile birlikte kullanılması klinik açıdan anlamlı bir ilaç etkileşimine yol açmadığı belirtilmekle birlikte, yapılan bir çalışmada valproat'ın aripiprazol plazma konsantrasyonunu %20-30 oranında azalttığı bildirilmiştir (19,20).

SONUÇ

Şizofreni ve bipolar bozuklukların tedavisinde tera-

pötik etkililiği kanıtlanmış, güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak kullanılan aripiprazol, kısmi dopamin agonistleri grubunun ilk temsilcisidir. Aripiprazol'ün klinik pratikte giderek artan kullanımı, bir yandan ilaçla ilgili farmakokinetik etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak; öte yandan özgün farmakodinamik özellikleriyle hem mevcut endikasyon alanında, hem de potansiyel endikasyon alanlarındaki araştırmalarla birlikte, psikiyatrik farmakolojide yeni açılımlar yaratacaktır (1,2,21).

Kaynaklar:

- Lieberman J. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004; 18: 251-267
- Kessler MR. Aripiprazole : What s the role of dopamine D2 receptor partial agonism? *Psychiatry* 2007; 164: 1310-1312
- Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition, United States of America: Cambridge University Press, 2008; 371-376
- Inoue A, Nakata Y. Strategy for modulation of central dopamine transmission based on the partial agonist concept in schizophrenia therapy. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 376-380
- Millan MJ. Improvng the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT) 1A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 853-861
- Davies M, Sheffler D, Roth B. Aripiprazole: a novel atypical antipsychotic drug with a unique robust pharmacology. *CNS Drugs Rev* 2004; 10:317-336
- Shapiro D, Renock S, Arrington E, Chiodo L, Liu L, Sibley D, Roth B, Mailman R. Aripiprazol: a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1400-1411
- Meltzer H, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J: Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1159-1172
- Chrzanowski W, Marcus R, Torbeyns A, Nyilas M, Mc Quade R. Effectiveness of long-term aripiprazol therapy in patients with acute relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52 week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006; 189: 259-266
- Bardin L, Kleven M, Barret- Grevoz C, Depoortere R, Newman-Tancredi A. Antipsychotic-like vs. cataleptogenic actions in mice of novel antipsychotics having D2 antagonist and 5-HT1A agonist properties. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1869-1879
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D (2), 5-HT(2), and 5-HT (1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry* 2007; 164 : 1411-1417
- Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong DF. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazol (OPC 14597): a study using positron emission tomography and (11C) raclopride. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:248-259
- Natesan S, Reckless G, Nobrega J, Fletcher P, Kapur S. Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1869-1879
- Bantick A, Rabiner E, Hirani E, deVries M, Hume S, Grasby P. Occupancy of agonist drugs at the 5HT1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 847-859
- Rabiner E, Gunn R, Wilkins M, Sedman E, Grasby P. Evaluation of EMD 128 130 occupancy of the 5-HT1A and the D2 receptor: a human PET study with (11C)WAY-100635 and (11C) raclopride. *Psychopharmacology* 2002; 16:195-199
- Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, Shon JH, Conley RR. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1404-1410
- Harrison TS, Perry MC. Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64: 1715-1736
- Mauri CM, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical Pharmacokinetics of atypical antipsychotics: A critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 359-388
- Spina E, Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: A comparative review. *Basic& Clinical Pharmacology& Toxicology* 2007; 100: 4-22
- Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 89-93
- Koch M. On the efforts of partial agonists of dopamine receptors for the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40 : 34-39