

Tedavide Hızlı Salınımlı ve Uzatılmış Salınımlı Formülasyonların Farkları

Yağız Üresin¹, Elif Baran²

ÖZET:

Tedavide hızlı salınımlı ve uzatılmış salınımlı formülasyonların farkları

İlacın farmakokinetik özellikleri doz aralığı başta olmak üzere, uygulama biçimi, yükleme dozu, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi gibi bir dizi ölçütü belirler. Bu ölçütlerin ideal uygulamaya uygun hale getirilmesi için ilacın farmasötik biçimi değiştirilerek uzatılmış, yavaşlatılmış gibi değiştirilmiş salınımlı formülasyonlar oluşturularak ilacın emildiği yerde serbestlenme paterninin farklılaştırılması sık başvurulan bir yöntemdir. Böylece ilacın daha seyrek aralıklarla uygulanması, tepe konsantrasyon arttırılmadan hızlı yükleme yapılması, kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşılması mümkün olur. Bunun klinik sonuçları; etkililiğin arttırılması, istenmeyen etkilerin azalması, farmakokinetik ölçütlerde dolayısıyla klinik etkide dalgalanmaların azaltılması, hasta uyuncunun artması ve tedavi maliyetinin azaltılması olabilir. Bu yazıda anılan açılardan Ketiapin XR (uzatılmış salınımlı) formülasyonu incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: Farmakokinetik, farmakodinamik, ketiapin, uzatılmış salınımlı, etki, dayanırlılık, ketiapin XR

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(Suppl. 1):S27-S32

ABSTRACT:

Comparison of immediate release and extended release formulations in therapy

The pharmacokinetics of drugs determine some of the parameters such as the dosing frequency, the route of administration, starting dose, time to reach the steady-state concentration etc. In order to adjust these parameters to provide the ideal administration; modifying the releasing pattern at the absorption site by creating formulations with different drug releasing patterns, such as extended or sustained release is a common practice. As a result; the drug can be applied less frequently, the initiation can be faster without increasing the peak plasma concentration and the steady-state concentration can be reached faster. The possible clinical outcomes are; increasing the efficacy, better tolerability, less variability of pharmacokinetic measures as well as the clinical effects, improving the treatment compliance and lower treatment costs. This article aims to evaluate quetiapine XR (extended release) from this point of view.

Key words: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, quetiapine, extended release, efficacy, tolerability, quetiapine XR

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 1):S27-S32

¹Prof. Dr., İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, İstanbul-Türkiye
²Asistan. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Yağız Üresin, İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı, Çapa, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-414-2240

Faks / Fax: +90-212-414-2052

Elektronik posta adresi / E-mail address: yazigiz@istanbul.edu.tr

Bağıntı beyanı:

Y.Ü., E.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

Y.Ü., E.B.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

1. Temel farmakokinetik ölçütler ve ilaç kullanımına etkileri

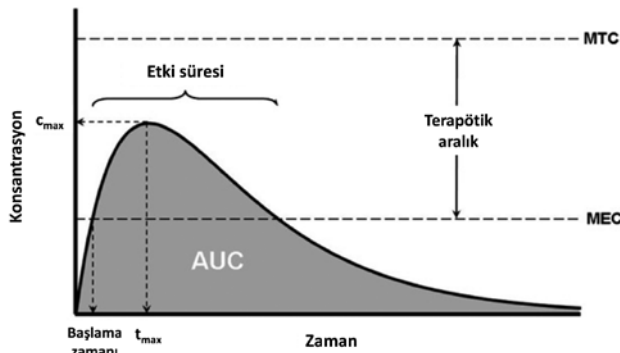
Doz ve doz sıklığı, istenilen farmakolojik cevabın alınabilmesi için öncül belirleyicilerdir. İlaç dozu-etki ilişkisindeki değişkenlik, hastaların kişisel özellikleri, yaşları ve hastalıkların ciddiyetindeki farklılıklar göz önüne alındığında şaşırtıcı değildir. Bu nedenle, ne düşük doz ilaç kullanarak yetersiz yanıt ne de yüksek doz ile toksisite riski alarak, ilaç dozu rejimlerine bilimsel prensiplere dayanan mantıksal bir yaklaşım, terapötik amaçlara erişmek için gereklidir. Farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenler doz-etki ilişkisinde önde gelen ölçütlerdir. Fizyolojik bir etki elde edebilmek için klinik olarak uygun doz

koşullarında, yeterli miktarda ilacın etki alanına ulaşması gerekmektedir, bu da farmakokinetiğin ilgi alanıdır. Etki yerindeki ilaç konsantrasyonları ilacın hangi etki mekanizmasını ne derece kullanacağını belirler.

İlaçların düzeyinin etki yerinde ölçülmesi genel olarak pratik olmadığından örnek alınması daha kolay olan venöz kandan alınan örneklerle elde edilen konsantrasyon-zaman eğrisi temsilci olarak kullanılır.

İlaçların etki yerinde uygun biçimde toplanabilmeleri için kanda belli bir konsantrasyonun üzerinde bulunmaları gerekir. İlaçlar için bu eşik değere “minimum etkili konsantrasyon”(MEC) denir ve ilaçların etkili olmasını bekleyebilmemiz için bu eşiğin üzerinde yeterli süre kalabilmeleri gerekir. Doruk konsantrasyonunun da (c_{max}), ila-

cın istenmeyen etkilerinin görülmeye başlayacağı “minimum toksik konsantrasyon”(MTC) eşiğini aşmaması istenir. Konsantrasyon profilini; uygulama yeri, doz ve farmakokinetik parametreler belirler. İlaç konsantrasyonu-zaman grafiğinden yararlanılarak ilacın doruk konsantrasyonu (c_{max}), doruk konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}), eğri altında kalan alan (AUC) ve yarılanma ömrü (eliminasyon yarı ömrü) ($t_{1/2}$) gibi özellikleri hesaplanabilir. Bunlar ilacın biyoyararlanımının temel ölçütleridir.



Şekil 1: Plazma konsantrasyonu - zaman grafiği

Doruk konsantrasyon ilacın konsantrasyon-zaman eğrisinde ulaştığı en yüksek değerdir, etki açısından belirleyici olmakla birlikte istenmeyen etkileri de ortaya çıkarabilir. Doruk konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) ilacın emilim hızı ile ilişkilidir ve ilaç verildikten sonra etkinin başlama süresini belirleyecektir. Eğri altında kalan alan (AUC), etki edeceği alanlara dağılacak olan ilacın sistemik dolaşımdaki toplam miktarıdır ve uygulama zamanı süresince ilaca toplam maruz kalımı gösteren ölçüttür. AUC, ilacın emilim oranının bir göstergesi olup biyoyararlanım hesaplamasında kullanılır. Biyoyararlanım, alınan ilaç dozunun uygulama yerinden sistemik kan dolaşımına geçme oranıdır. Kararlı durum düzeyi (C_{ss}) belli sayıdaki uygulama sonucunda ulaşılan ve doku-kan dengesinin sağlandığı varsayılan düzeydir. Kural olarak 5 yarılanma ömrü sonrasında ulaşılır ve uygulama sabit kaldığı sürece sabit kalır. Vadi düzeyi ilacın vücuttaki en düşük düzeyidir. Düzenli uygulama sırasında bir sonraki doz uygulanmadan hemen önce ölçülür. Tepe düzeyi düzenli uygulama sırasında ilacın ulaştığı en yüksek düzey(ler)dir.

C_{max} ve t_{max} genel olarak ilacın fizikokimyasal özelliklerinden kaynaklandığı için, bu parametreler bir ilacın spesifik bir endikasyon için geliştirilip geliştirilemeyeceğini

belirleyebilirler. Genellikle c_{max} ile t_{max} arasında ters bir orantı vardır, yani bir ilaç ne kadar kısa sürede emilirse, doruk konsantrasyonu o kadar yüksek olur. Yüksek c_{max} ve kısa t_{max} tipik olarak klinik etkinin hızlı ortaya çıkması anlamına gelir. Ancak hızlı absorpsiyon her zaman istenmez, çünkü c_{max} 'ın yüksek olması istenmeyen etkileri artırabilir. Bu nedenle t_{max} 'ı geciktirmek ve c_{max} 'ı düşürmek için formülasyonu değiştirmek güvenilirliği belirgin şekilde artırabilir. Dozu küçük miktarlara bölüp bu küçük miktardaki dozları daha sık uygulamayla da aynı sonuç elde edilebilir. Böyle bir durumda ortalama plazma konsantrasyonu ve emilen ilaç miktarı genellikle aynı kalırken, doruk konsantrasyon daha düşük olacaktır.

2. Doz aralığı/sıklığı ve hasta uyumu

Tedaviye uyum genel anlamda hastanın ilacını doktorun reçetelediği şekilde kullanmasıdır. Uyum oranları tipik olarak akut durumlarda kronik durumlara oranla daha yüksektir ve tedavinin ilk 6 ayından sonra hastanın tedaviyi bırakma sıklığı en yüksektir (1-3). Tedaviye uyum oranları, hastalığın, tedavinin, hastanın ve tedavi düzeninin durumuna göre değişmekle birlikte %30 ile %60 arasında değişir. Hastaların uzun süreli tedavilerde tedaviye uyumları daha düşüktür. Eğer tedavi uzun süreliyse, uyum oranları ortalama %50 ye düşer (4).

Tedaviye uyumda önemli faktörlerden biri de tedavinin uygulama biçiminin basit olmasıdır. Günlük doz sıklığı birden dörde çıktıkça hastanın tedaviye uyumu düşer. Aynı şekilde tedaviye uyum, uygulama sıklığı düştükçe artar (5,6).

Tedaviye uyum kavramı yerine kompliyans ve uyunc kavramları da kullanılmaktadır. Bunlar hastanın tedaviye devam ettiği sürece alması gereken ilaç miktarının ne kadarını kullandığını gösterir. Buna karşılık sebat kavramı hastanın ilacı almaya ne kadar devam ettiğini anlatır.

3. Hasta uyumu ve etkililik

Tedavilerden tam faydanın elde edilebilmesi ve tedavinin etkili olabilmesi ancak hastaların reçetelenen tedavi rejimine uymaları ile mümkündür. Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar tipik olarak tedavi rejimini takip etmede büyük güçlük yaşarlar, ayrıca tedaviye uyum sağlandığında da tedaviden yarar görme olasılıkları da büyük oranda artar (7,8). Fiziksel hastalığı olan hastalarda tedaviye

uyum ortalama %76 iken, psikozda bu oran ortalama %58, depresyonda ortalama %65'tir (9). Major depresyonu olan ve antidepresan tedavi düzenlenen hastaların yarısı tedavinin başlamasından 3 ay sonra ilaçlarını bırakmış olurlar (10). Şizofreni hastalarının %50-60 kadarı tedaviye uyar, bipolar bozukluğu olanlarda bu oran %35 kadardır (11-13). Şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye uyumsuzluk sık karşılaşılan bir sorundur. %80'e varan oranda hastaların ilaç kullanımının kesildiği bildirilmiştir (14). Şizofreni hastalarında reçetelenen antipsikotik ilaca uyum, uzun dönemde klinik faydanın elde edilmesi için major faktörlerden biridir (15). Türkiye'de yapılan bir çalışmada tedaviye uyumun şizofrenide alevlenmenin belirleyicilerinden biri olduğu ortaya konmuştur (16). Antipsikotik ilacın kullanılması sürdürülememesi; tedavi başarısızlığı, hastaneye yatış ve artmış intihar sıklığı gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Şizofreni hastalarının %50'si reçetelenen tedaviye uyum gösteremezler (15,17-19). Şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda günlük doz sıklığı tedavi uyumsuzluğunda anlamlı bir öngördürücüdür (20). Tüm hastalarda, özellikle de şizofreni hastalarında tedavide uyumsuzluk, semptomlarda belirgin ve ilerleyici bir artış meydana getirmekte, hastane yatışlarının sayısı artmakta, akıl sağlığında kötüleşme ortaya çıkmakta ve tedavi maliyetleri yükselmektedir. Unutulmamalıdır ki, en pahalı tedavi etkisiz tedavidir.

4. Uzatılmış salınım nedir, nasıl elde edilir?

Farmakokinetik özellikleri, kullanım beklentilerine uygun olmayan, örneğin yarılanma ömrü kısa olan, istenmeyen etkileri ortaya çıkaracak biçimde hızlı/yüksek doruk konsantrasyona ulaşan, çeşitli nedenlerden biyoyararlanımı iyi olmayan v.b. ilaçlar için farmasötik biçimleri değiştirilerek, mide barsak kanalında serbestlenme paternleri amaca daha uygun hale getirilmiş preparatlar geliştirilmektedir. Bunlar çoklukla değiştirilmiş, kontrollü, yavaşlatılmış ve uzatılmış salınımlı formülasyonlar olarak anılmaktadır.

Değiştirilmiş salınımlı formülasyonların bileşimleri işlevleri açısından önem taşır.

Kontrollü salınımlı preparatlar, hızlı (gerçek; olduğu gibi salınımlı) salınımlı preparatlara göre, plazma konsantrasyonu-zaman grafiğinde daha küçük dalgalanmalar sağlamak amacıyla, yavaş ve sürekli emilim elde etmek üzere hazırlanmıştır.

Tepe ve vadi konstantrasyonları arasında büyük dalgalanmaların engellenmesi tedavi sonucunu iyileştirir, zira ilaçların yararlı ve toksik olmayan etkileri, ideal ve istenilen plazma konstantrasyon aralığının tutturulmasına bağlıdır.

Uzatılmış salınım, tablet ya da kapsüllerin yavaşça çözülmesi ve içerdikleri etken maddeyi belli bir zamanda salıvermeleridir. Uzatılmış salınımlı tablet/kapsüllerin avantajı hızlı salınımlılara göre doz sıklığının daha düşük olması ve kanda ilaç düzeyinin daha sabit kalabilmesidir.

Kontrollü salınımlı, uzatılmış salınımlı ve sürekli salınımlı ilaçlarda, ilacın gastrointestinal sıvıda yavaş çözünümü; uzatılmış etkili ilaçlarda ise ilacın yavaş ve sabit emilimi esastır.

Uzatılmış salınımlı formülasyonların oluşumu hakkında dikkate alınması gereken noktalar şunlardır:

- Eğer aktif komponentin uzun yarılanma ömrü varsa (6 saatin üzerinde), özel durumlar dışında değiştirilmiş salınımı gereksinmez.
- Eğer aktif komponentinin farmakolojik aktivitesi kan düzeyiyle ilişkili değilse, uzatılmış salınım gerekli değildir.
- Eğer aktif komponentin emilimi aktif transport ile oluyorsa, uzatılmış salınımının yapılması problemli olabilir.
- Eğer aktif komponentin kısa yarılanma ömrü varsa, uzatılmış etkili dozun sürdürülebilmesi için daha büyük miktarlarda kullanılması gerekir. Bu durumda toksisitenin önüne geçilmesi için ilacın geniş terapötik penceresi olması gerekir, aksi takdirde risk kaçınılmazdır ve farklı bir uygulama şekli önerilir. Bazı aktif metaboliti olan ilaçlarda böyle bir durum ortaya çıkmaz, aktif metabolitler de etkinin uzamasını sağlayabilirler.

5. Uzatılmış salınımın olası getirileri

Uzatılmış salınımın olası getirileri, ilaç uygulanma sıklığında azalma ve bu yolla tedaviye uyumun artması, terapötik etkinin sürekliliği ve hızlı salınımlı ilaçların uygulanmasının ardından oluşan istenmeyen etkilerin sıklığında ve şiddetinde (ilacın kandaki yüksek tepe konsantrasyonlarının azalmasıyla), ve terapötik olmayan ilaç seviyelerinde azalmadır. Doruk konsantrasyona hızlı ulaşılması yüzünden hedeflenen etkiye göre istenmeyen etkilerin daha hızlı ortaya çıkması görece yüksek dozlara hızla

çıkılmasını engelleyebilmekte/karmaşıklştırılabilmektedir. Uzatılmış salınımlı preparatlar bu sorunu gidermek için de kullanılabilir. Değiştirilmiş salınımlı ilaç formülasyonları, daha pahalı olabilmelerine rağmen, hastanın tedaviye uyumunun tedavi başarısında önemli olduğu kısa yarılanma ömürlü, doruk konsantrasyona hızlı ulaşan, farmakokinetiği değişkenlik gösteren ilaçlar için daha kullanışlıdır ve son tahlilde tedavi maliyetini azaltırlar.

Hasta uyumu

Hızlı salınımlı formülasyon ile karşılaştırıldığında, kontrollü salınımlı formülasyonlar hastanın tedaviye uyumunu arttırabilirler, klinik sonuçları iyileştirebilir ve tedavi maliyetini azaltabilirler (21). Reçetelenen tedavi rejimlerine uyumun, birçok hastalıkta günlük tek doz kullanılarak arttırılabildiği ve günlük doz azaldıkça tedaviye uyumun arttığı gösterilmiştir (5,22). Günde tek doz uygulanan tedavinin hastalar tarafından tercih edildiği gösterilmiştir (5,23).

Tolerabilite (Dayanılrlık)

Uzatılmış salınımlı ilaçların potansiyel farmakokinetik avantajları bu formülasyonların düşük plazma doruk konsantrasyonuna ve doruk ile kararlı durum ilaç konsantrasyonları arasında daha düşük dalgalanmalara sahip olmalarıdır. Bu özellikleri daha az istenmeyen etkilerinin ve dolaşısıyla daha yüksek tolerabilitelerinin olmasını sağlar.

Major depresyonu olan hastalar istenmeyen etkilerine bağlı olarak sıklıkla tedavinin ilk ayında antidepresan tedaviyi bırakırlar. Kontrollü salınımlı olan antidepresan ajanlar, tedavinin en sık bırakıldığı tedavinin erken döneminde tolerabiliteyi artırma potansiyeline sahiptir. Bu tip formülasyonların istenmeyen etkileri, hızlı salınımlılara göre çoğu kez daha katlanılabilir, çünkü kontrollü salınımlı formülasyonların plazma doruk konsantrasyonları daha düşüktür (24). Ayrıca bu tür formülasyonlarla ilaç etkileşimleri daha seyrek görülür (25).

6. Ketiapin'in XR formülasyonu ve amacı

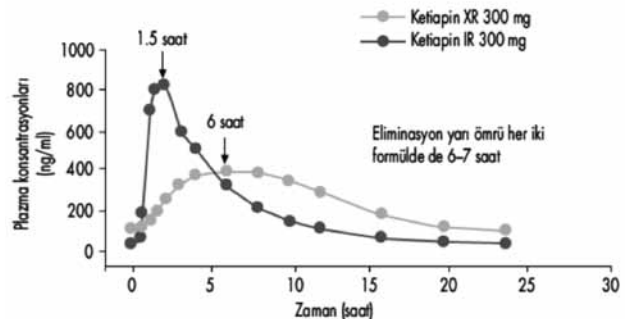
Uzatılmış salınımlı ketiapin (ketiapin XR), ketiapini günde tek doz kullanabilmek, doz ayarlamayı kolaylaştırabilmek, doz artışlarını basitleştirebilmek, hasta uyumunu arttırabilmek ve uzun dönemli sonuçları optimize etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu iyileştirmelerin tedavi maliyetini düşürmesi de beklenmektedir (26).

Ketiapin XR tabletleri; magnezyum stearat, sodyum sitrat, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil-selüloz (HPMC) ve laktoz monohidratından oluşur ve hidroksipropil metil-selüloz, polietilenglikol 400, titanyum dioksit ve demir oksit içeren bir filmle kaplıdır. HPMC'nin etken maddenin salınımını geciktirici, suyla birleştiğinde jel oluşturan bir özelliği vardır (27). Bu da ilacın günde bir kez verildiğinde etkin doza ulaşmasını sağlar.

7. Ketiapin XR ve IR'ın farmakokinetik açıdan karşılaştırılması

Kontrollü salınımlı preparatlar, hızlı salınımlı preparatlara göre, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinde daha küçük dalgalanmalar sağlamak için yavaş ve sürekli emilim elde etmek üzere hazırlanmıştır. Hızlı salınımlı ketiapin (Ketiapin IR), etken maddeyi gastrointestinal sisteme hemen salarken, ketiapin XR yaklaşık 20 saat içinde salar.

Ketiapin IR ile XR 'ın temel farmakokinetik farkları plazma doruk konsantrasyonu (c_{max}), buna ulaşılan süre (t_{max}) ve metabolitlerin plazmada kalma sürelerindedir. Kararlı durumda ketiapin XR'ın doruk konsantrasyonu ketiapin IR'a göre %13 daha düşük bulunmuştur (28). Ketiapin XR ile plazma doruk konsantrasyonuna 5-6 saatte ulaşılırken, ketiapin'in t_{max} 'ı 2 saat bulunmuştur. Ketiapin XR'ın t_{max} 'ı yavaş ilaç salınımını yansıtır biçimde daha uzundur (29). T_{max} 'taki bu fark, iki formülasyonun başlangıç aşamasındaki etkililiği, uygulama biçimi ve tolerabiliteindeki farklılığın nedenidir. Ketiapin XR ile beklenmeyen istenmeyen etkilere, vital bulgulara değişime veya laboratuvar bulgularında değişime rastlanmamıştır. Buna karşılık eğri altında kalan alan (AUC) değerleri iki formülasyon arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. AUC biyo-



Şekil 2: Tek doz olarak Ketiapin IR 300 mg ve Ketiapin XR 300 mg uygulamasından sonra kinetik eğriler

yararlanım açısından en önemli ölçüttür. Ketiapin XR'ın farmakokinetik profilinin ketiapin IR ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, ketiapin IR için AUC 5882ng.h/mL iken ketiapin XR için 6147ng.h/mL bulunmuştur. Ketiapin XR ile ketiapin IR'ın AUC oranları 1,04 bulunmuştur (30). Bu durum ilaca toplam maruziyetin iki formülasyon arasında değişmediğini ve biyoeşdeğer olduklarını göstermektedir. Emilim ve dağılım gerçekleşikten sonraki yarılanma ömrü (eliminasyon yarı ömrü) her iki formülasyon için de 6-7 saattir (29).

Bu bulgular, formülasyonun değiştirilmesinin, ketiapinin toplam emiliminde ve eliminasyonunda bir fark yaratmadığını; ketiapin IR ve XR'ın aynı dozda verildiklerinde kararlı durumda benzer biyoyararlanımlarının olduğunu ve ketiapin IR için mevcut olan klinik kanıtların, günde tek doz kullanılan ketiapin XR için de geçerli olduğuna işaret etmektedir.

Özet olarak XR formülasyonu şu hedeflere yönelinmiştir:

1. IR (hızlı salınımlı) formülasyona göre maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılan süre (t_{max}) daha uzun olan bir formülasyon elde etmek;
2. Kararlı durumda eşdeğer eğri altında kalan alan (AUC), dolayısıyla aynı toplam günlük maruziyeti elde etmek;
3. Hastayı, uygun olmayan bir titrasyon yapıldığında ketiapin IR ile yaşanan istenmeyen etkileri (özellikle hipotansiyon ve sedasyon) arttırmadan anlamlı biçimde daha kısa sürede tedavi dozuna ulaştırmak (31).

Ketiapinin metabolitlerinin farmakokinetik profili de, hem ketiapin IR, hem de ketiapin XR verildikten sonra başlangıçtaki bileşimin metabolitlerinin farmakokinetik profilini yansıtmaktadır. Ketiapin XR uygulamasından sonra; ketiapin sülfoksitin (inaktif metabolit), 7-hidroksi-ketiapinin (zayıf derecede aktif metabolit) ve Ndesalchil-ketiapin veya norketiapinin (aktif metabolit) plazma konsantrasyonları hem daha uzun süreli olmaktadır, hem de ketiapin IR formülasyonu ile saptanmış değerlerden orantısal olarak daha yüksektir (31).

8. Ketiapin (XR) ın farmakodinamiği; klinik sonuçları

Ketiapinin reseptör bağlanma profilini inceleyen bir çalışmada doruk ve kararlı durum ketiapin plazma düzeyleri günde tek doz ketiapin XR ile günde iki doz ketiapin

IR karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur (28).

Ketiapin en iyi afinite (ilgi) gösterdiği histaminerjik ve adrenerjik reseptörler olmak üzere, dopamin (D1 ve D2), serotonin (5HT1A ve 5HT2A) ve asetilkolin reseptörleri gibi birçok reseptörü antagonize etmektedir (32). Ketiapin IR ile tedavide, etken maddenin afinitesinin yüksek olduğu H1 ve alfa1 reseptörlerine öncelikle bağlanması nedeniyle ortaya çıkan sedasyon ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler özellikle tedavi başlangıcında sık görülmektedir ve bu istenmeyen etkilere yol açmamak için Ketiapin IR ile tedavide doz arttırımı yavaş yapılmaktadır. Buna karşılık XR formülasyonunda etken maddenin plazmaya akışının yavaş olması H1 ve alfa1 reseptörlerinin daha yavaş ve daha stabil bir şekilde işgal edilmesini sağlamaktadır. Bu da, sedasyon ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkileri azaltmakta ve ketiapin XR ile yavaş doz arttırma gereğini ortadan kaldırmaktadır. Kontrollü salınım etken maddenin ve metabolitlerinin plazmaya ve hedef organa ulaşımında daha yavaş bir akış ve reseptörlerde daha stabil bir tutunma meydana getirmektedir (33).

Ketiapin XR ile hızlı doz artışı, antipsikotik tedavide esas hedef olan dopaminerjik reseptörlerin ketiapin IR'la kıyaslandığında daha kısa sürede işgal edilmesini sağlar ve klinik etki daha kısa sürede elde edilir.

Tolerabiliteleri kıyaslandığında ketiapin XR daha az sedasyon, hipotansiyon ve taşikardi yaparken, daha sık antikolinergik istenmeyen etkilere yol açabilir (34). Bunun nedeni, ketiapin XR'ın kontrollü salınımının doğal sonucu olarak periferik dokularda daha uzun süre kalmasına bağlanmalıdır.

Ketiapin XR ile hızlı doz artışı, ketiapin IR formülasyonu ile uygulanan doz artışına kıyasla daha kısa sürede ilacın yüksek dozlarına erişilmesini sağlamaktadır. Üçüncü günün sonunda ketiapin XR, gerektiğinde 800 mg gibi bir doza ulaşabilmekte, ketiapin IR ise dördüncü günde ancak 300 mg ile sınırlı kalmaktadır. Bu konuda yapılan PET aracılığıyla sürdürülen reseptörlerle ilgili bir çalışma, 300 mg ketiapin IR ile plazma tepe konsantrasyonu sırasında, D2 beyin reseptörlerinin %37,3±2,4 kadarının işgal edilmiş durumda olduğunu, halbuki 800 mg ketiapin XR ile plazma tepe konsantrasyonu sırasında D2 beyin reseptörlerinin %56,1±6,7 kadarının işgal edilmiş durumda olduğunu göstermiştir (28). Dolayısıyla, onaylanmış ve ruhsatlanmış doz titrasyonu yöntemleriyle, ketiapin XR formülasyonu ile üçüncü günün sonunda D2 reseptörlerinde %60 oranında bir doluluk elde etmek mümkündür ve bu

da ketiapiin IR formülasyonu ile elde edilene oranla net bir şekilde daha yüksektir.

Ketiapiinin major depresyon üzerindeki etkisinin, aktif metaboliti olan norketiapiinin rolü olduğu ve bu etkiyi noradrenalin taşıyıcısı (NET) üzerindeki antagonist etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (35-37). Ketiapiin XR kararlı durumdayken PET ile NET'in değerlendirildiği sağlıklı gönüllülerde, NET'in aktivitesinde azalma saptanmıştır (38).

Tolerabilite (Dayanılrlık)

Ketiapiin XR genelde şizofreni tedavisinde iyi tolere edilmektedir ve ketiapiin IR'a oranla daha az sedasyona ($-3,0$), daha az uyku haline ($-1,2$), daha az ortostatik hipotansiyona ($-2,0$) ve daha az taşikardiye ($-3,5$) neden olmaktadır, bu fark görece hızlı titrasyona rağmen ortaya çıkmaktadır. Bu da doz artırımında daha agresif davranılmasına rağmen H1 ve alfa1 reseptörlerine net bir şekilde daha az etki edildiğini göstermektedir. Buna karşın antikolinergik etkilerin (boğaz kuruluğu $+2,0$, kabızlık $+0,4$) sıklığında bir artış görülmüştür (34).

SONUÇ

Ketiapiin XR (uzatılmış salınımlı) formülasyonu, etkin maddeyi gastroentestinal kanala hemen salıveren Ketiapiin IR formülasyonuna karşılık 20 saatlik bir salınım süreci sağlamaktadır. Bunun sonucunda Ketiapiin XR ile plazma doruk konsantrasyonuna 5-6 saatte ulaşılırken, Ketiapiin IR için bu süre 2 saat olmaktadır. Bu fark, iki formülasyonun

başlangıç aşamasındaki etkililiği, uygulama biçimi ve tolerabilitesindeki farklılığın nedenidir. Buna karşılık eğri altında kalan alan (AUC) değerleri iki formülasyon arasında karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu bulgular, formülasyonun değiştirilmesinin, ketiapiinin toplam emiliminde ve eliminasyonunda bir fark yaratmadığını; ketiapiin IR ve XR'ın aynı dozda verildiklerinde kararlı durumda benzer biyoyararlanımlarının olduğunu ve ketiapiin IR için mevcut olan klinik kanıtların, günde tek doz kullanılan ketiapiin XR için de geçerli olduğuna işaret etmektedir. Ketiapiinin metabolitlerinin farmakokinetik profili de, hem ketiapiin IR, hem de ketiapiin XR verildikten sonra başlangıçtaki bileşimin metabolitlerinin farmakokinetik profilini yansıtmaktadır.

Ketiapiin IR ile tedavide, etken maddenin afinitesinin görece yüksek olduğu H1 ve alfa1 reseptörlerine öncelikli bağlanması nedeniyle ortaya çıkan sedasyon ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler özellikle tedavi başlangıcında sık görülmektedir ve bu istenmeyen etkilere yol açmamak için Ketiapiin IR ile tedavide doz arttırımı yavaş yapılmaktadır. Buna karşılık XR formülasyonu H1 ve alfa1 reseptörlerinin daha yavaş ve daha stabil bir şekilde işgal edilmesini sağlamaktadır. Bu da, sedasyon ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkileri azaltmakta ve ketiapiin XR ile yavaş doz arttırma gereğini ortadan kaldırmaktadır. Ketiapiin XR ile hızlı doz artışı, daha kısa sürede ilacın terapötik dozlarına erişilmesini, antipsikotik tedavide esas hedef olan dopaminerjik reseptörlerin ketiapiin IR'a kıyasla daha kısa sürede işgal edilmesini ve klinik etkinin daha kısa sürede ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Kaynaklar:

1. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002;288:462-7.
2. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. Value Health 2003;6:566-73.
3. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA 2002;288:2880-3.
4. Sackett DL, Snow JC. The magnitude of compliance and noncompliance. In: Haynes NRB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in Healthcare. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979:11-22.
5. Claxton MS et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin .er 2001; 23:1296-310.
6. Kramer AM. Health care for elderly persons -- myths and realities. N Engl J Med. 1995;332: 1027-1029.)
7. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1653-64.
8. Nose M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Clinical interventions for treatment nonadherence in psychosis: meta-analysis. Br J Psychiatry 2003;183:197-206.
9. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. Psychiatr Serv 1998;49: 196-201.
10. Vergouwen AC, van Hout HP, Bakker A. Methods to improve patient compliance in the use of antidepressants. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:204-7. (In Dutch.)

11. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892-909.
12. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1121-8.
13. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:549-55.
14. Dilbaz N, Karamustafalıoğlu O, Oral T, Önder E, Çetin M. Psikiyatri polikliniğe başvuran şizofreni hastalarında tedaviye uyumun ve uyumu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:223-232.
15. Ascher-Svanum H, Faries DE, Zhu B, Ernst FR, Swartz MS, Swanson JW. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 2006;67:453-60.
16. Uçok A, Polat A, Cakir S, Genc A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:37-43.
17. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-15.
18. Montross LP, Zisook S, Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:173-82.
19. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55:886-91.
20. Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* 2004;65:354-60.
21. Cramer MP, Saks SR. Translating safety, efficacy and compliance into economic value for controlled release dosage forms. *Pharmacoeconomics*. 1994;5:482-504.
22. Fonarow GC. Profile of carvedilol controlled-release: a new once-daily formulation of carvedilol. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Dec;7(18):2533-46.
23. Simon JA et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002; 24: 1871-86.
24. Castrogiovanni P. A novel slow-release formulation of lithium carbonate (Carbolithium Once-A-Day) vs. standard Carbolithium: a comparative pharmacokinetic study. *Clin Ter* 2002; 153: 107-15.
25. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 4-22.
26. Earnshaw SR et al. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2517-29.
27. AstraZeneca, data on file. DA-SXR-01 e DA-SXR-02.
28. Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, Kapur S. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:81-6.
29. AstraZeneca, data on file. Summary of biopharmaceutic studies and associated analytical methods. Drug substance: quetiapine fumarate.
30. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:199-204.
31. TERAPİ YAKLAŞIMLARI Uzatılmış salınımlı (XR) ketiapin: farmakolojik profili ve tedavi avantajları Yıl I, No.5, kışım 2008.
32. Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 339-49.
33. Pani L et al. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 267-75.
34. AstraZeneca, data on file. Clinical Overview. Drug substance: quetiapine fumarate
35. Goldstein JM et al. Unique mechanism of action for the antidepressant properties of the atypical antipsychotic quetiapine. Poster presented at the American Psychiatric Association's 160th Annual Meeting. May 19-24, 2007, San Diego.
36. Jensen NH et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist as putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2303-12.
37. Nyberg S et al. PET-measured D2, 5HT2A, and NET occupancy by quetiapine and norquetiapine in non-human primates. Presented at the 20th European College of Neuropsychopharmacology Congress. 13-17 October 2007, Vienna.
38. Nyberg S et al. PET-measured occupancy of the norepinephrine transporter by extended release quetiapine fumarate (Quetiapine XR) in brains of healthy subjects. Presented at the 20th European College of Neuropsychopharmacology Congress. 13-17 October 2007, Vienna.