



# Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluk Akut alevlenmesi Olan Hastalarda Ziprasidon ile Risperidon'un Klinik Etkinlik, Ekstrapiramidal, Kardiyak ve Metabolik Yan Etkilerinin Karşılaştırılması\*

Bülent Sönmez<sup>1</sup>, Erdal Vardar<sup>2</sup>, Gülay Durmuş Altun<sup>3</sup>, Ercan Abay<sup>4</sup>, Deniz Bedel<sup>5</sup>

## ÖZET:

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile risperidon'un klinik etkinlik, ekstrapiramidal, kardiyak ve metabolik yan etkilerinin karşılaştırılması

**Amaç:** Atipik antipsikotik ilaçlar tipik antipsikotik ilaçlardan farklı klinik yan etkilere sahiptirler. Atipik antipsikotik ilaçların arasında da yan etki farklılıkları görülmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlar arasında klozapin dışında klinik yararlanım açısından fark olmaması, klinisyen için ilaç tercihinde yan etkileri ön plana çıkarmaktadır. Antipsikotik ilaçların göreceli etkinlik ve yan etki profillerinin belirlenmesi için daha fazla klinik karşılaştırma çalışmasına gereksinim duyulmaktadır. Biz bu çalışmada şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile risperidon tedavilerinin klinik etkinliğini, ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Ruhsal Bozuklukların Tanımlanması ve Sınıflandırması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan toplam 22 hasta, 6 hafta süreyle ziprasidon 80-160 mg/gün (n=11) veya risperidon 4-8 mg/gün (n=11) almak üzere rasgele dağıtıldı. Etkinlik değerlendirmeleri için pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS-T) toplam puanı, pozitif semptomlar alt ölçeği (PANSS-P) ve negatif semptomlar (PANSS-N) alt ölçeği kullanıldı. Hareket bozukluğu değerlendirmeleri için Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (Simpson-Angus Scale, SAS) ve Barnes Akatizi Ölçeği (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) kullanıldı. Metabolik yan etkiler laboratuvar testleri, beden ağırlığı ve beden kitle indeksi ölçümleri ile değerlendirildi. Kardiyak yan etkileri değerlendirmek için elektrokardiyografi ve radyonüklid ventrikulografi (Multigated Equilibrium Acquisition, MUGA scan) incelemeleri yapıldı. Çalışmayı tamamlayan 20 hastanın verileri analiz edildi. Çalışma açık uçlu ve randomize olarak yürütüldü.

**Bulgular:** Her iki antipsikotik ilaç da klinik bulgularda anlamlı düzelmeye sağladı. Başlangıç ve sonlanım etkinlik değerlendirmelerinde her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu. Risperidon grubunda 7. ve 21. günlerde SAS ölçeğine göre parkinsonizm bulgularında anlamlı artış oldu. Ziprasidon, beden ağırlığı ve glikoz düzeyleri üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon grubunda 42. günde prolaktin düzeylerinde anlamlı yükselme vardı. İki ilaç arasında QTc uzaması açısından fark yoktu, ancak ziprasidon grubunda 21. ve 42. günlerde başlangıca göre anlamlı düzeyde QTc uzaması saptandı. Başlangıç ve sonlanım sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının ölçümlerinde, her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu.

**Sonuçlar:** Klinik olarak risperidon ve ziprasidon'un etkinliğinin benzer olduğu bulunmuştur. Risperidon'un ekstrapiramidal ve metabolik yan etkileri ziprasidon'a göre daha fazla görülürken, QTc uzaması ziprasidonda daha fazla görülmüştür. MUGA değerlendirmesinde ise gruplar arasında fark yoktur.

**Anahtar sözcükler:** Ziprasidon, risperidon, yan etkiler, MUGA scan, QTc

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:101-112

## ABSTRACT:

Ziprasidone versus risperidone: Comparison of clinical efficacy and cardiac, extrapyramidal, and metabolic side effects in patients with acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorders

**Objective:** Atypical antipsychotics have different clinical side effect profiles than typical antipsychotic agents. Also, side effect profiles of atypical antipsychotic agents are different from each other. As there are no proven significant clinical superiority among atypicals other than clozapine, clinicians make their atypical choice decisions according to side effect profiles. More clinical comparison studies are needed to discern the relative efficacy and side effect profiles of atypical antipsychotics. In this study we aimed to compare clinical efficacy and extrapyramidal, metabolic, and cardiac side effects of ziprasidone and risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorders.

**Method:** A total 22 patients diagnosed with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) were randomly assigned to receive ziprasidone 80-160 mg/day (n=11) or risperidone 4-8 mg/day (n=11) for 6 weeks. Positive and Negative Syndrome Scale total score (PANSS-T), positive symptoms subscale (PANSS-P) and negative symptoms subscale (PANSS-N) were used as efficacy measures. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), were employed for movement disorder evaluations. Metabolic side effects were tested by checking laboratory tests, body weight, and body mass index measures. Electrocardiography and radionuclide ventriculography (Multigated Equilibrium Acquisition- MUGA scan) scan were used for cardiac side effect assessments. The data for twelve patients, who completed the study were analyzed. The study was designed and conducted as a randomized open label trial.

**Results:** Both antipsychotic drugs improved clinical symptoms significantly. The two treatment groups did not differ significantly in efficacy measures at the initial and endpoint assessments. There was statistically significant increase in parkinsonism symptoms on the 7th and 21st day evaluations in risperidone group according to SAS. Ziprasidone exhibited more beneficial effects on body weight and glucose levels. There was significant increase in prolactin levels on the 42th day lab result with risperidone. There was no difference between the two drugs in terms of prolongation of QTc interval. But, ziprasidone induced more QTc prolongation on the 21st and 42th day ECGs according to baseline than risperidone. The two treatment groups did not differ significantly in left ventricular systolic and diastolic function measures at initial and endpoint assessments.

**Conclusions:** Both drugs demonstrated significant clinical improvement. Risperidone had more extrapyramidal and endocrine side effects than ziprasidone. Ziprasidone had more QTc prolongation than the risperidone. MUGA results did not differ significantly between two groups.

**Key words:** Ziprasidone, risperidone, side effects, MUGA scan, QTc

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:101-112

\*44. Ulusal Psikiyatri Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Edirne-Türkiye

<sup>4</sup>Doç. Dr., <sup>5</sup>Uzm. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Edirne-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Erdal Vardar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Güllapoğlu Yerleşkesi, Edirne-Türkiye

Telefon / Phone: +90-284-235-7641/4215

Faks / Fax: +90-284-235-3881

Elektronik posta adresi / E-mail address: erdalvardar@trakya.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Ocak 2009 / January 22, 2009

**Bağıntı beyanı:** B.S., E.V., G.D.A., E.A., D.B.: yok.

**Declaration of interest:** B.S., E.V., G.D.A., E.A., D.B.: none.

## GİRİŞ

Atipik antipsikotiklerle birlikte şizofreni ve diğer psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir. Atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre hareket bozukluklarına daha az sebep olmakta ve negatif semptomları azaltmada daha etkili olmaktadır (1,2). Atipik antipsikotiklerin kullanımına bağlı gelişebilen kilo artışı, hiperglisemi ve hiperlipidemi, hem normal nüfusa göre şizofreni hastalarında daha sık rastlanan hipertansiyon, tip II diyabet, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diğer ciddi komplikasyonların riskini arttırmakta hem de tedaviye uyumu bozmaktadır (3-9). Nörofarmakolojik hayvan çalışmaları ve beyin görüntüleme yöntemleri, antipsikotikler arasındaki farklılıkları değerlendirmede önemli bilgiler verse de, randomize karşılaştırmalı klinik çalışmalar bu değerlendirmeler için altın standarttır. Atipik antipsikotiklerin klinik etkileri, yan etkileri ve önemli sağlık göstergeleri arasındaki olası farklar konusunda sınırlı sayıda karşılaştırma çalışması bulunmaktadır. Atipik antipsikotikler, etkinlikten çok yan etkileri açısından birbirlerinden farklılıklar gösterirler ve bu nedenle hareket bozuklukları, prolaktin artışı, kilo alımı ve metabolik değişiklikler gibi yan etkilerinin kıyaslanması için karşılaştırılmalı ilaç çalışmalarına ihtiyaç vardır (10,11).

Ziprasidon ve risperidon, şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda pozitif, negatif ve affektif semptomları iyileştirdiği, yineleme riskini azalttığı kanıtlanmış olan antipsikotik ilaçlardır (12-19). Risperidon'un ekstrapiramidal yan etkilere ve prolaktin artışına yol açtığı bildirilmektedir (12-14).

Ziprasidon'un, pozitif semptomlarda haloperidol kadar etkin olduğu, negatif semptomlardaki etkinliğinin ise haloperidol'den daha iyi olduğu bildirilmiştir (20). Ziprasidon'un ekstrapiramidal semptom oluşturma eğilimi düşüktür ve beden ağırlığı, serum lipit profili ve glikoz değerleri üzerine etkisi önemsiz düzeydedir (4,21-24). Bununla birlikte, ziprasidon'un diğer bazı antipsikotikler gibi düzeltilmiş kardiyak QT (QTc) aralığını bir ölçüde uzattığı gösterilmiştir (25-29). QTc aralığının uzaması ölümcül olabilen ventriküler aritmi "torsade de pointes" ile ilişkilidir, ancak QTc değişiklikleri ile ani kardiyak ölüm arasında henüz kesin ilişki belirlenmemiştir. QTc uzamasının bir şekilde ani kardiyak ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (30,31). Ziprasidon,

QTc'yi orta düzeyde, ancak ketiyapin, risperidon, olanzapin ve haloperidol'dan daha fazla uzatır (32,33). Ayrıca ziprasidon'un kalp hücrelerinde geç düzeltici potasyum kanalını bloke ettiğine ilişkin öncü kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, ziprasidon ile aritmi ve ani ölüm risklerinin arttığına ilişkin bir kanıt bulunmamış olmasına karşın, tedavi sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (25,27).

Bu çalışmanın amacı; 6 haftalık süreçte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastaların tedavisinde risperidon ve ziprasidon'un esnek dozlarının etkinliğinin denk olup olmadığını belirlemek ve bu iki ilacı ekstrapiramidal, metabolik ve kardiyak yan etkileri açısından karşılaştırmaktır. Kardiyak yan etkileri karşılaştırmak amacıyla sol ventrikül fonksiyonlarının radyonüklid ventrikülografi (Multigated Equilibrium Acquisition, MUGA) yöntemi ile değerlendirilmesi ve ilaç endüstrisi tarafından desteklenmemiş olması bu çalışmanın özgün yanısıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Çalışma Evreni:** Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Polikliniği ve Acil Servisi'ne başvuran, DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni veya şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 22 hasta alındı. Çalışmayı tamamlayabilen 20 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve hasta yakınları çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onayları alındı. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiş ve etik kurul onayı alınmıştır.

### Çalışmaya Alınma ölçütleri:

1. 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar.
2. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalar.
3. Akut alevlenme ölçütü olarak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (The Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS) ile değerlendirmede toplam 60 ve üzeri puan almış olma, çekirdek öğelerin (sanrılar, düşünce dağınıklığı, varsanılar, şüphecilik/kötülük görme) en az iki tanesinden 4 ve üzerinde puan almış olma.

### Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

1. Kronik kardiyovasküler, metabolik, endokrin, gastrointestinal fiziksel hastalığı olan hastalar.
2. Klinik olarak önem taşıyan anormal laboratuvar ve EKG bulguları olan hastalar.
3. Çalışma öncesindeki 3 ay içinde, DSM-IV-TR'ye göre tütün dışında kalan alkol madde kötüye kullanımını veya bağımlılığı tanı ölçütlerini karşılayan hastalar.
4. Çalışma öncesindeki 4 hafta içinde depo antipsikotik, 5 hafta içinde fluoksetin, 2 hafta içinde monoaminoksidad inhibitörleri, 1 hafta içinde antidepressan, duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kullanım öyküsü olan hastalar.
5. Suisidal veya homisidal girişim riski olan hastalar.

## GEREÇLER

### 1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi sosyodemografik bilgilerle hastanın ve ailesinin tıbbi ve psikiyatrik öyküsünü sorgulayan yarı yapılandırılmış form kullanıldı.

### 2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve ark. (34) tarafından geliştirilen 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirilmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif semptomlar alt ölçeğine, yedisi negatif semptomlar alt ölçeğine ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve ark. (35) tarafından yapılmıştır. Değerlendirmeler tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7., 21. ve 42. günlerinde yapıldı. PANSS uygulama eğitimi almış çalışmacı tarafından (E.V), PANSS uygulamasını yapacak kişiye (B.S) eğitim yapılmış ve testler bir kişi tarafından uygulanmıştır.

### 3. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), Simpson-Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (Simpson-Angus Scale, SAS) ve Barnes Akatizi Ölçeği (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS)

Antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilen istemsiz anormal hareketler, parkinsonizm ve akatizi gibi hareket bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan yarı yapı-

landırılmış ölçeklerdir (36-38). Ekstrapiramidal yan etkiler bu ölçeklerle değerlendirildi. Hareket bozukluklarının ölçeklerle değerlendirilmesi tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7., 21. ve 42. günlerinde yapıldı.

### 4. Laboratuvar Testleri

Antipsikotik tedavisinin metabolik yan etkilerinin takibi için rutin olarak kullanılan laboratuvar testlerinden glikoz, üre, kreatin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarı'nda; prolaktin ve insülin düzeyleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda bakıldı.

### 5. Radyonüklid Ventrikülografi (Multigated Equilibrium Acquisition, MUGA)

MUGA, radyoaktif izotop (Tc 99m) kullanılarak hastaların eritrositlerinin işaretlenip, kardiyak ventrikül fonksiyonlarına ait görsel bilgiler ve kantitatif ölçümlerin elde edildiği noninvazif görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem; bölgesel ve global duvar hareketlerinin, kalp boşluklarının boyutu ve morfolojisinin, kardiyak sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar (39-41). Hastaların kardiyak fonksiyonları Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Nükleer Tıp Polikliniği'nde MUGA yöntemiyle nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

### 6. Elektrokardiyografi

Hastalar Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Psikiyatri Servisi'ndeki kalbin elektriksel aktivitesini grafik olarak kayıt edebilen, 12 derivasyonlu, monitörlü, yorumlu EKG cihazı ile değerlendirildi.

İşlem: Çalışmaya dahil edilen 22 hasta, 6 hafta süreyle günde 2 kez oral yoldan ziprasidon 80-160 mg/gün veya günde 2 kez oral yoldan risperidon 4-8 mg/gün tedavisi almak üzere iki ilaç grubuna rasgele dağıtıldı. Ziprasidon grubunda 1. ve 2. günler 40 mg/gün, 3-7. günler 80 mg/gün, daha sonra yeterli iyilik hali gözlenmezse 40 mg/hafta artırarak veya hasta yan etkileri tolere etmekte zorlanırsa 40 mg/hafta azaltarak 80-160 mg/gün olacak şekilde esnek doz ayarlaması yapıldı. Risperidon grubunda 1. ve 2. günler 2 mg/gün, 3-7. günler 4 mg/gün, daha sonra yeterli iyilik hali gözlenmezse 2 mg/hafta artırarak

veya hasta yan etkileri tolere etmekte zorlanırsa 2 mg/haf-ta azaltarak 4-8 mg/gün olacak şekilde esnek doz ayarlaması yapıldı. Çalışma süresince hastalar ayaktan veya ser-vise yatırılarak takip edildi. Çalışma açık uçlu olarak yü-rütüldü, MUGA sonuçları nükleer tıp uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi.

Ziprasidon grubundan 1 hasta, tedavinin 3. gününde klinik durumunun belirgin bir şekilde kötüleşmesi ve oral tedaviye uyum sağlayamaması nedeniyle çalışmadan çı-karıldı. Risperidon grubundan 1 hasta, tedavinin 24. gü-nünde ekstrapiramidal yan etkileri tolere edemediği için kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Her 2 ilaç grubundan da çalışmayı tamamlayabilen 10'ar hastanın verileri çalış-maya dahil edildi. MUGA çekimi yapılan hastalardan 4'ünün sonuçları teknik sorunlar nedeniyle değerlendirile-medi. Ziprasidon grubundaki 10 hastadan 9'unun, risperi-don grubundaki 10 hastadan 7'sinin MUGA verileri çalış-maya dahil edildi.

### Metabolik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Laboratuar testleri tedaviye başlamadan önce ve teda-vinin 42. gününde yapıldı. Beden ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) hesaplamaları tedaviye başlamadan önce, tedavinin 7., 21. ve 42. günlerinde yapıldı.

### Kardiyak Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

EKG ile ventrikül hızı, PR, QRS, QT ve QTc aralıkları ölçüldü. EKG çekimleri tedaviye başlamadan önce, teda-vinin 21. ve 42. günlerinde yapıldı. MUGA görüntüle-me yöntemiyle, bilgisayardaki yazılım aracılığıyla semi-otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerleri hesaplandı. Diyastol ve sistol sonu görüntülerdeki sol ventrikül çevresi çizildik-ten sonra elde edilen sayımlar kullanılarak, diyastol sonu ile sistol sonu sayımları arasındaki farkın diyastol sonu sayımlarına bölünmesi ile ejeksiyon fraksiyonu değerleri he-saplandı. Birim zamanda ölçülen pik boşalma ve pik doluş sayımlarının diyastol sonu ile sistol sonu sayımları arasın-daki farka bölünmesi ile %/sn cinsinden pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerleri hesaplandı. Sol ventrikül ejek-siyon fraksiyonu ve pik boşalma hızı değerleri sol ventri-kül sistolik fonksiyonlarının; pik doluş hızı değerleri ise sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının göstergeleri ola-rak kabul edildi. MUGA ile değerlendirme, tedaviye baş-

lamadan önce ve tedavinin 42. gününde yapıldı.

### İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi Minitab Release paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların tanımlayıcı istatis-tikleri hesaplandı ve sonuçlar ortalama±standart sapma ola-rak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşı-laştırmalarında Student-t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar içindeki tekrarlı değiş-ken ölçümleri, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (General Linear Model) testi ile incelendi. Farklılık saptandığında farklılığın hangi ölçümler arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Ziprasidon grubundaki 5'i erkek, 5'i kadın olan 10 hastanın yaş ortalaması  $34.5\pm 7.3$ , risperidon grubundaki 6'sı erkek, 4'ü kadın olan 10 hastanın yaş ortalaması  $34.8\pm 10.4$  yıl olarak bulundu. Ziprasidon grubundaki has-taların 8'inin tanısı paranoid tip şizofreni, 1'inin tanısı farklılaşmamış tip şizofreni, 1'inin tanısı bipolar tip şizo-afektif bozukluktu. Hastalık süresi en az 1 yıl, en çok 20 yıl, ortalama  $10.3\pm 4.8$  yıldır. Risperidon grubundaki hasta-ların 7'sinin tanısı paranoid tip şizofreni, 1'inin tanısı farklılaşmamış tip şizofreni, 2'sinin tanısı bipolar tip şizo-afektif bozukluktu. Hastalık başlangıç yaşı en erken 17, en geç 38, ortalama  $25.6\pm 7.5$  olarak tespit edildi. Hastalık süresi en az 2 yıl, en çok 16 yıl, ortalama  $9.2\pm 5.6$  yıldır. Hastaların yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi değerlerinin karşılaştırmasında gruplar arasında istatistik-sel olarak anlamlı fark yoktu.

Ziprasidon grubunda 10 hastadan 2'si 120 mg/gün, 8'i 160 mg/gün ziprasidon tedavisi ile çalışmayı tamamladı. Risperidon grubunda 10 hastadan 4'ü 4 mg/gün, 4'ü 6 mg/gün ve 2'si 8 mg/gün risperidon tedavisiyle çalışmayı tamamladı. Ziprasidon grubundaki 10 hastanın 4'ünde ve risperidon grubundaki 10 hastanın 7'sinde biperiden, zip-rasidon grubundaki 10 hastanın 6'sında ve risperidon gru-bundaki 10 hastanın 4'ünde lorazepam tedavisine gereksi-nim duyuldu.

## Etkinlik Değerlendirmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç, 7., 21. ve 42. gün PANSS-T, PANSS-P VE PANSS-N değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Ancak, PANSS-T değerleri başlangıca göre ziprasidon grubunda 21. günde istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.01$ ) ölçüde düşerken risperidon grubunda 7. günde anlamlı düşüş görüldü ( $p=0.02$ ) (Tablo 1).

## Ekstrapiramidal Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç, 7., 21. ve 42. gün AIMS, SAS ve BARS değerlerinin karşılaştırılmasında; SAS değerlerinde 7. ve 21. gün verilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, risperidon grubundaki değerlerin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu bulundu ( $p=0.003$  ve  $p=0.018$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1: Başlangıç, 7., 21. ve 42. gün PANSS ölçeği değerlerinin ilaç grupları arasında karşılaştırılması**

PANSS-T	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme
Başlangıç	94.90±17.87	103.10±11.30	$p=0.236$
7. gün	87.90±22.03	84.20±18.05 <sup>†</sup>	$p=0.686$
21. gün	74.20±14.09 <sup>†</sup>	69.50±20.57 <sup>†</sup>	$p=0.558$
42. gün	64.30±18.06 <sup>†</sup>	62.00±23.14 <sup>†</sup>	$p=0.807$
PANSS-P			
Başlangıç	24.50±3.47	27.40±4.53	$p=0.125$
7. gün	20.30±5.93 <sup>†</sup>	21.40±4.74 <sup>†</sup>	$p=0.652$
21. gün	15.90±4.01 <sup>†</sup>	15.40±6.13 <sup>†</sup>	$p=0.832$
42. gün	12.30±3.80 <sup>†</sup>	12.60±5.68 <sup>†</sup>	$p=0.891$
PANSS-N			
Başlangıç	24.60±6.64	26.00±5.29	$p=0.608$
7. gün	24.80±8.00	22.10±6.97	$p=0.431$
21. gün	20.10±6.24 <sup>†</sup>	18.60±6.87 <sup>†</sup>	$p=0.616$
42. gün	18.00±6.15 <sup>†</sup>	17.80±7.55	$p=0.949$

<sup>†</sup> $p<0.05$ , başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 2: Başlangıç, 7, 21 ve 42. gün ekstrapiramidal yan etkilerin iki grup arasında karşılaştırılması**

AIMS	Ziprasidon (ortalama±ss)	Risperidon (ortalama±ss)	İstatistiksel değerlendirme
Başlangıç	0.10±0.32	0.20±0.42	$p=0.542$
7. gün	1.70±3.83	1.30±2.67	$p=0.963$
21. gün	0.80±2.20	0.20±0.42	$p=0.914$
42. gün	0.80±2.20	0.20±0.42	$p=0.914$
SAS			
Başlangıç	0.40±0.70	0.10±0.32	$p=0.255$
7. gün	0.60±0.70	5.40±5.30	$p=0.003^*$
21. gün	1.80±3.62	4.70±4.11 <sup>†</sup>	$p=0.018^*$
42. gün	2.90±3.67	6.00±6.24	$p=0.283$
BARS			
Başlangıç	2.50±1.84	2.00±0.94	$p=0.658$
7. gün	4.10±2.69	4.20±2.15	$p=0.355$
21. gün	5.20±2.86	3.60±2.41	$p=0.285$
42. gün	4.00±3.06	3.30±2.45	$p=0.724$

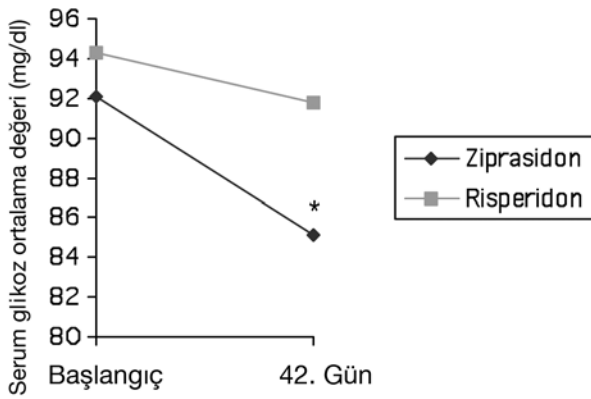
\* $p<0.05$

<sup>†</sup> $p<0.05$ ; başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

## Metabolik Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

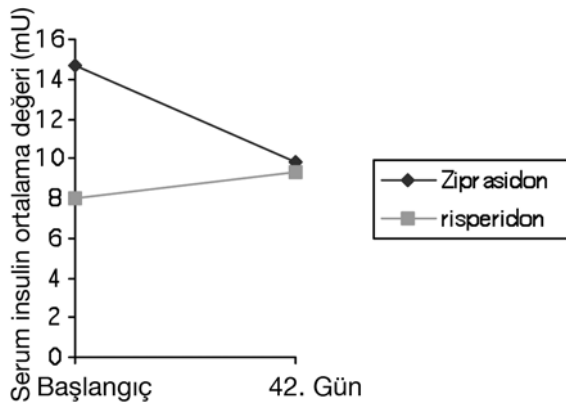
Glikoz, insülin, üre, kreatin, ALT, AST, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid ve prolaktin başlangıç değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 42. günde risperidon grubunun prolaktin değerleri ziprasidon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksekti ( $p=0.028$ ).

Ziprasidon grubunda başlangıç ile 42. gün glikoz değerleri karşılaştırıldığında, değerlerin ortalamasında azalma olduğu ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.039$ ). İnsülin değerleri de ziprasidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşüş gösterdi (Şekil 1-2).



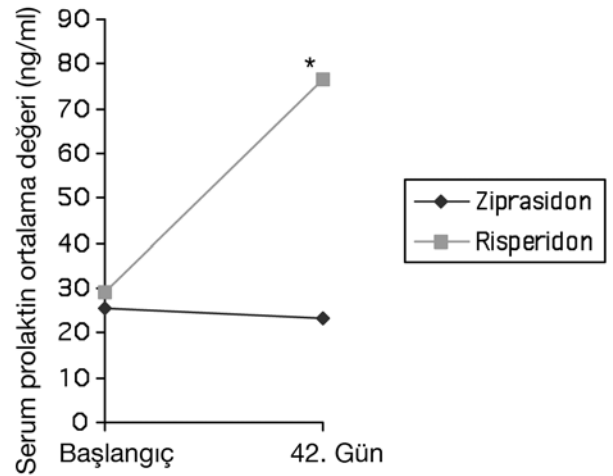
Şekil 1: Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum glikoz düzeylerinin günlere göre değişimi

\* $p<0.05$ , başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 2: Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki insülin düzeylerinin günlere göre değişimi

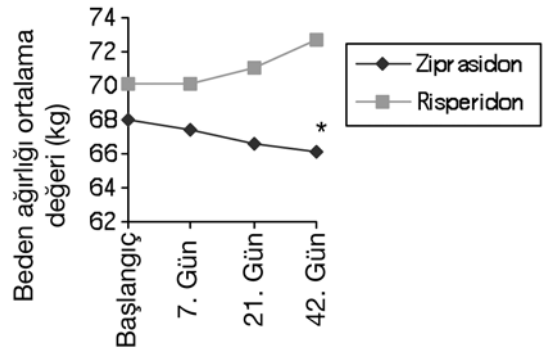
Ziprasidon grubunda 42. günde yapılan ölçümde prolaktin düzeylerinin ortalamasında başlangıca göre hafif düzeyde azalma olduğu ve ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Risperidon grubunda ise, 42. günde ortalama prolaktin düzeylerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak önemli ölçüde artış olduğu saptandı. ( $p=0.033$ ) (Şekil 3). Ziprasidon grubundaki 10 hastanın 1'inde, risperidon grubundaki 10 hastanın 7'sinde serum prolaktin düzeyindeki artış klinik olarak anlamlıydı (Erkekler için  $>35$  ng/ml, kadınlar için  $>50$  ng/ml).



Şekil 3: Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki serum prolaktin düzeylerinin günlere göre değişimi

\*  $p<0.05$ , başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Başlangıç, 7., 21. ve 42. günde ölçülen beden ağırlığı ve BKİ değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4: Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki beden ağırlığı değerlerinin günlere göre değişimi

\*  $p<0.05$ , başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

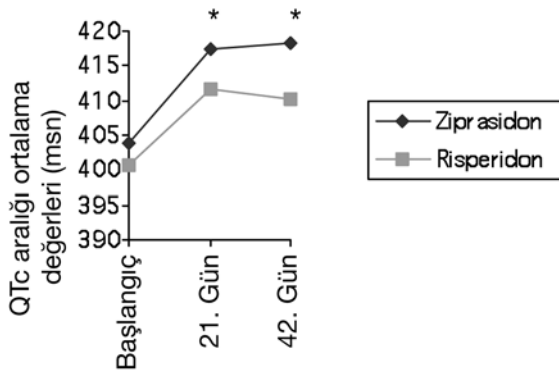
Ziprasidon grubunda 7., 21. ve 42. günde ölçülen beden ağırlığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında azalma olduğu, başlangıç ile 7. ve 21. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, ancak başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p=0.947$ ,  $p=0.223$  ve  $p=0.038$ ) (Şekil 4).

Tedavinin 42. gününde risperidon grubundaki 10 kişiden 3'ünde (%30) klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı (>%7) oldu. Ziprasidon grubundaki hiçbir hastada klinik olarak anlamlı beden ağırlığı artışı olmadı. Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki beden ağırlığı değerlerinin günlere göre değişimi Şekil 4'de gösterilmiştir.

### Kardiyak Yan Etkilerin Değerlendirilmesinden Elde Edilen Bulgular

Başlangıç 21. ve 42. günde ventrikül hızı, PR, QRS, QT ve QTc aralığı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ziprasidon grubunda, 21. ve 42. gün QT aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, başlangıç ile 21. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p=0.015$ ), başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak istatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0.05$ 'e yakın olduğu görüldü ( $p=0.054$ ). Ayrıca 21. ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1.000$ ).



Şekil 5: Ziprasidon ve risperidon ilaç gruplarındaki QTc aralığı değerlerinin günlere göre değişimi

\*  $p<0.05$ , başlangıçla kıyaslandığında ortalama fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ziprasidon grubunda, 21. ve 42. günde QTc aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamasında artış olduğu, başlangıç ile 21. gün değerleri ve başlangıç ile 42. gün değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.022$  ve  $p<0.001$ ). 21 ile 42. gün değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1.000$ ) (Şekil 5).

Risperidon grubunda 21. ve 42. gün QTc aralığı değerlerinin her biri başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değerlerin ortalamalarında artış olduğu, ancak değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. 21. ile 42. gün değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hem ziprasidon hem de risperidon grubunda QTc aralığı değeri 500 msn'yi aşan hasta olmadı.

MUGA ile başlangıç ve 42. gün değerlerinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma hızı ve pik doluş hızı değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

## TARTIŞMA

Altı haftalık süreçte, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda, risperidon ve ziprasidon tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmamızda, pozitif ve negatif semptomlarda her iki ilaç istatistiksel olarak anlamlı klinik düzelmeye sağladı. Bununla birlikte, risperidon grubunda klinik düzelmelerin daha erken başladığı gözlemlendi. Başlangıç ve sonlanım klinik değerlendirmelerinde, her iki ilaç benzer düzeyde etkinlik gösterdi. Ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesinde, risperidonun daha fazla parkinsonizm bulgularına yol açtığı ve risperidon ile ilk 3 haftada parkinsonizm bulgularında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Ziprasidon, beden ağırlığı ve serum glikozu üzerine daha olumlu etkiler gösterdi. Risperidon, prolaktin düzeylerinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı yükselmeye yol açtı. EKG ölçümlerinde ziprasidon, ilk 3 haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmak üzere, risperidon'a göre daha fazla QTc uzamasına sebep oldu.. MUGA ile başlangıç ve sonlanım sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ölçümlerinde, her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak literatürde yer alan karşılaştırma çalışmaları ve meta analizlerde, zip-

rasidon ve risperidon'un psikozun pozitif ve negatif semptomlarını iyileştirmede plaseboya göre etkin oldukları ve diğer antipsikotiklerle kıyaslandıklarında denk antipsikotik etkinlik gösterdikleri belirtilmektedir. Şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda ziprasidon ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda artmış etkinlik; haloperidol'e kıyasla pozitif semptomlarda denk etkinlik, negatif semptomlarda artmış etkinlik; olanzapin, amisülprid ve risperidon'a kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda denk etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (12,15,20,29,42).

Yine şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ile yapılan karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda artmış etkinlik; haloperidol'e kıyasla pozitif semptomlarda denk etkinlik, negatif semptomlarda artmış etkinlik; olanzapin, amisülprid, ketiyapin ve ziprasidon'a kıyasla pozitif ve negatif semptomlarda denk etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (12,14,43,44).

Addington ve ark. (10) tarafından şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan 296 hasta ile yapılan, ziprasidon ile risperidon tedavilerinin etkinlik ve tolerabilitesinin kıyaslandığı 8 hafta süreli çift kör randomize karşılaştırma çalışmasında, iki grup arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda da, her iki ilaç denk klinik etkinlik göstermiştir.

Dirençli şizofreni olgularında klozapin'in diğer antipsikotiklere göre daha üstün etki göstermesi dışında, atipik antipsikotikler içinde daha etkin olduğu kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır (1,44,45). Çalışmamız bu veriyi doğrulamaktadır.

Çalışmamızda uygulanan ilaç dozları literatürde önerilen doz aralıklarındaydı ve sonlanım değerlendirmelerinde ortalama ziprasidon dozu  $152 \pm 16.87$  mg/gün, ortalama risperidon dozu  $5.6 \pm 1.58$  mg/gün'dü. Şizofreninin akut tedavisinde, düşük doz ziprasidon tedavisinin yüksek dozlardaki kadar etkin olmadığı belirtilmektedir. 120-160 mg/gün dozlarının 40-80 mg/gün dozlarına göre daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (12,16,17,21). Şizofreni hastalarında 320 mg/gün ziprasidon ile 160 mg/gün ziprasidon tedavilerinin kıyaslandığı 8 hafta süreli bir çalışmada, 160 mg/gün ziprasidon tedavisiyle yeterli yanıt alınmadığı bildirilmişse de, günümüzde ziprasidon için önerilen doz aralığı 80-160 mg/gün'dür (12,15,29). Risperidon ile yapılan çeşitli klinik çalışmalarda ise 3-6 mg/gün dozlarının 3mg/gün'ün altı ve 6

mg/gün'ün üstündeki dozlara kıyasla hem daha etkin olduğu hem de daha iyi tolere edildiği belirtilmektedir (44).

Risperidon'un ziprasidon'a kıyasla daha fazla ekstrapiramidal yan etki oluşturması, literatür tarafından da desteklenen bir bulgudur. Ziprasidon ile doza bağlı ekstrapiramidal semptomlar görülebilmektedir (1,15,46). Ziprasidon ile görülen ekstrapiramidal semptomların klozapin ve ketiyapin'den daha fazla, olanzapin'e denk ve risperidon'dan daha az olduğu bildirilmektedir (1,46). Çalışmamızın sonuçları bu veriler ile uyumludur. Atipik antipsikotikler içinde risperidon ekstrapiramidal yan etkilerle en çok ilişkilendirilen ilaçtır (47,48). Ancak, risperidon'un neden olduğu hareket bozuklukları doza bağlı olarak gelişmektedir (48,49). 6 mg/gün'ün altındaki dozlarda ekstrapiramidal yan etki riski daha düşükken, 8 mg/gün ve üzerindeki dozlarda haloperidol'e denk ekstrapiramidal semptomlar görüldüğü bildirilmiştir (1,48). Addington ve ark. (10) şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda, ziprasidon ile risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları 8 hafta süreli çalışmada, risperidon ile ekstrapiramidal yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmiştir. Antipsikotiklerin klinik olarak etkinliğinin değerlendirildiği (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-CATIE) çalışmada ise, ekstrapiramidal yan etkiler açısından ziprasidon ve risperidon arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (11).

Literatürdeki bulgular, ziprasidon'un risperidon'a kıyasla beden ağırlığı üzerinde daha olumlu etkileri olduğunu desteklemektedir. Kilo alımı riskinin, klozapin ve olanzapin ile en fazla, ketiyapin ve risperidon ile daha az, ziprasidon ve aripiprazol ile minimal olduğu bildirilmektedir (1,3-5,46,50-52). 81 çalışmanın gözden geçirildiği bir meta analiz çalışmasında, 10 haftalık tedavi süreciyle ilişkilendirilen beden ağırlığı değişiklikleri hesaplanmış; klozapin 4.45 kg, olanzapin 4.15 kg, risperidon 2.10 kg, ziprasidon ise 0.04 kg kilo alımı ve plasebo 0.41 kg kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (1,12). Addington ve ark. (10), şizofreni ve şizoafektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ile risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, risperidon ile klinik olarak önemli kilo artışı insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. CATIE çalışmasında, ziprasidon ile risperidon arasında kilo alımı açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiş, ancak ziprasidon'un kilo alımı açısından atipikler içinde farklı olduğu bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda elde edilen, ziprasidon ve risperidon'un serum glikoz ve lipit düzeyleri üzerine etkileriyle ilişkili



bulgular literatürdeki bulgularla uyumluydu. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperlipidemiye neden olma eğilimlerine göre antipsikotikler; klozapin, olanzapin, ketiyapin=risperidon, ziprasidon=aripiprazol şeklinde sıralanmaktadır (3-5,53). Ziprasidon'un beden ağırlığı, kan glikoz ve lipit düzeylerine olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,5,27,23,51,54). CATIE çalışmasında kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) içinde ziprasidon' un kan lipit düzeylerini düşüren tek ilaç olduğu belirtilmiştir (11).

Klasik antipsikotikler ile atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisülprid tedavileri ile prolaktin düzeyinde anlamlı yükselme olurken; klozapin, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon tedavileriyle prolaktin düzeylerinde minimal yükselme olduğu bildirilmektedir (3,55,56). Yüksek dozlarda risperidon tedavisiyle prolaktin düzeyindeki yükselme klasik antipsikotiklere benzer olmaktadır (3,55,56). Ziprasidon, prolaktin düzeylerinde kalıcı yükselmeyle ilişkili gözükmemektedir (15,29,56,57). Addington ve ark. (10) şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda 8 hafta süreyle ziprasidon ve risperidon tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, risperidon ile prolaktin artışı insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. CATIE çalışmasında kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) içinde anlamlı prolaktin artışıyla ilişkilendirilen tek ilaç risperidon olmuştur (11). Çalışmamızın sonuçları literatür verileri ile uyumludur.

Literatürdeki bulgulara baktığımızda, ziprasidonun diğer bazı antipsikotikler gibi kardiyak QTc aralığını bir ölçüde uzattığı gösterilmiştir. Ziprasidon QTc'yi orta düzeyde, ancak ketiyapin, risperidon, olanzapin ve haloperidol'den daha fazla uzatır (32,33). Ziprasidon ile aritmi ve ani ölüm risklerinin arttığına ilişkin bir kanıt bulunmamış olmasına karşın tedavi sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (25,27,33). Çalışmamızda da ziprasidon ile istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması görülmesine rağmen, başlangıç ile sonlanım QTc ortalamaları arasındaki artış, literatürdeki bulgulara oranla daha az oldu. Çalışmamızda, risperidon ile QTc uzaması ise literatürde belirtilen değerlerle uyumluydu. Ziprasidon ve diğer antipsikotiklerle ilişkili QTc aralığı değişikliklerinin kıyaslanması için Pfizer ilaç firması tarafından yaptırılan ve 2000 yılında yayınlanan çalışmada; ziprasidon 20.3 msn, risperidon 11.6 msn, olanzapin 6.8 msn, ketiyapin 14.5 msn, tiyوريدazin 35.6 msn ve haloperidol 4.7 msn ortalama QTc uzamasıyla

ila ilişkilendirilmiştir (12). Harrigan ve ark. (32) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ziprasidon ile 15.9 msn, risperidon ile 3.9 msn, olanzapin ile 1.7 msn, ketiyapin ile 5.7 msn, tiyوريدazin ile 30.1 msn ve haloperidol ile 7.1 msn ortalama QTc uzaması olduğu bildirilmiştir. Yine antipsikotiklere bağlı QTc değişikliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; ziprasidon ile 20.6 msn, risperidon ile 10 msn, olanzapin ile 6.4 msn, ketiyapin ile 14.5 msn, tiyوريدazin ile 35.8 msn ve haloperidol ile 4.7 msn ortalama QTc uzaması olduğu bildirilmiştir (31). Kurt ve ark. (58) klozapin'in en fazla QTc uzaması yaptığını bildirmişlerdir. Antipsikotikler içinde pimozid, sertindol ve haloperidol'un "torsade de pointes" ve ani ölüme neden oldukları gösterilmiş olmakla birlikte, en büyük riski tiyوريدazin taşımaktadır. Ziprasidon QTc aralığını uzatır, ancak "torsade de pointes" veya ani ölüme yol açtığını gösteren bir kanıt yoktur (30,59). Ziprasidon tedavisi sırasında "torsade de pointes" geliştiği bildirilen tek olgu sunumu 2006 yılında yayınlanmıştır. Ancak olgu sunumundaki 28 yaşındaki kadın hastada aynı zamanda sistemik lupus eritematozus, hipotiroidi ve ağır lityum entoksikasyonu olduğu için aritminin nedeni ayırt edilememiştir (12). CATIE çalışmasında, kıyaslama yapılan 5 antipsikotik (olanzapin, perfenazin, ketiyapin, risperidon, ziprasidon) arasında QTc aralığı değişiklikleri açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (11).

Çalışmamızda ziprasidon ve risperidon'un kardiyak yan etkileri değerlendirilirken, EKG ile elektrofizyolojik değişikliklerin yanında MUGA ile sol ventrikül fonksiyonları da değerlendirildi. Bu daha önce psikotrop ilaçların kardiyak yan etkilerini değerlendirmede kullanılmamış olan bir yöntemdi. MUGA ile başlangıç ve sonlanım sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, pik boşalma ve pik doluş hızı ölçümlerinde her iki ilaç grubunda arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Literatürde yer alan şizofreni hastalarındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili çalışmalarda, bu oranların şizofreni hastalarında genel nüfustan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (7,8,60,61). Kardiyak ileti ve ritim bozukluklarının sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumsuz etki gösterdiği, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranları arasında ilişki olduğu ve MUGA, ekokardiyografi gibi sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını ölçen kardiyak görüntüleme yöntemleriyle kardiyovasküler morbidite ve mortalite risklerinin öngörülebileceği bildirilmektedir (39,40,62). Literatürde antipsikotik ilaçların yol açabileceği kardiyak

ileti ve ritim bozukluklarıyla ilişkili EKG ölçüm ve takip-lerinin yapıldığı çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bu ilaçların sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, antipsikotik tedavisiyle oluşabilecek kardiyak ileti ve ritim değişikliklerinin olası sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla MU-GA görüntüleme yöntemini kullandık. Çalışmamızda ziprasidon ve risperidon tedavilerinin, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere yol açmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları, çift kör ve plasebo kontrollü olmaması ve küçük örneklem gruplarıyla yapılmış olmasıdır. Ülkemizde risperidon ile ziprasidon' un etkinlik ve yan etkilerinin kıyaslandığı ilk randomize karşılaştırmalı klinik araştırma olması, ilaç endüstrisi desteği olmadan yapılması ve ilaçların kardiyak yan etkileri değerlendirilirken EKG ile elektrofizyolojik değişikliklerin yanında daha önce psikotrop ilaçların kardiyak yan etkilerini değerlendirmede kullanılmamış bir yöntem olan MU-

GA ile sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi çalışmamızın özgün kısımlarıdır.

## SONUÇ

Her iki ilaç klinik olarak etkin bulunmuştur. Risperidonda klinik düzelme daha erken başlamıştır. Ekstrapiramidal belirtiler ve parkinsonizm risperidonda daha fazladır. Ziprasidon metabolik olarak kilo, glikoz ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etki göstermiştir. Risperidon prolaktin artışına yol açmıştır. Kardiyak yan etkiler açısından; ziprasidon QTc uzamasına neden olmuş, ancak MU-GA ile değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonları her iki ilaç ile etkilenmemiştir. Atipik antipsikotik ilaçlardan ziprasidon ve risperidon denk klinik etkinlik gösterirken, farklı yan etki özelliklerine sahiptir.

*Teşekkür: Yazarlar istatistik verilerin analizini yapan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD Öğretim üyesi Doç. Dr. Necdet Süt'e teşekkür ederler.*

## Kaynaklar:

1. Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: A review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 183-198.
2. Russel MJ, Mackell JA. Bodyweight gain associated with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2001; 15: 537-551.
3. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: İstisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6: 259-266.
4. Mete L, Ünsal PÇ. Yeni kuşak antipsikotiklerin metabolik yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14: 168-177.
5. Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: Literature review and clinical implications. *Drugs* 2004; 64: 701-723.
6. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2007; 90: 162-173.
7. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, Lieberman JA. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006; 86: 15-22.
8. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lambert S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S, Lieberman JA. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005; 80: 45-53.
9. Singh R, Zimmet P, Shaw J. Mental health, antipsychotics and hyperglycaemia. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2007; 1: 209-224.
10. Addington DE, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano SJ. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: An 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1624-1633.
11. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-1223.
12. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: A review of the clinical trials. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 137-177.
13. Fleischhacker WW, Widschwendter CG. Treatment of schizophrenia patients: Comparing new-generation antipsychotics to each other. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 128-134.
14. Ebrinç S, Başoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N. Şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun klinik etki ve yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 6-13.
15. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2002; 62: 1217-1251.
16. 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.

17. Keck P, 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 (Berl)* 1998; 140: 173-184.
18. Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM, Potkin SG, Loebel A, Siu C, Romano SJ. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with Schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 66: 101-113.
19. Schooler NR. Maintaining symptom control: Review of ziprasidone long-term efficacy data. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 19): 26-32.
20. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 516-523.
21. Kane JM. Oral ziprasidone in the treatment of schizophrenia: A review of short-term trials. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 19): 19-25.
22. Deveci A, Danacı AE. Ziprasidon: Yeni bir atipik antipsikotik ilaç. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 276-282.
23. Kudla D, Lambert M, Domin S, Kasper S, Naber D. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: Results of a multi-centre observational trial. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 195-202.
24. Arango C, Gomez-Beneyto M, Brenlla J, Gasto C, Sarramea-Crespo F, Chamorro L, Masramon X, Diez T. A 6-month prospective, observational, naturalistic, uncontrolled study to evaluate the effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 456-463.
25. Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia : The QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003; 17: 423-430.
26. Goodnick PJ. Ziprasidone: Profile on safety. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1655-1662.
27. Daniel DG. Tolerability of ziprasidone: An expanding perspective. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 19): 40-49.
28. Vieweg WV. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5: 205-215.
29. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Spotlight on ziprasidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2002; 16: 645-652.
30. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade De Pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782.
31. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 85-95.
32. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 62-69.
33. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: Focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 479-498.
34. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
35. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14: 23-32.
36. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the abnormal involuntary movement scale. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39: 1172-1177.
37. Barnes TR. The Barnes akathisia rating scale-revisited. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 365-370.
38. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005; 5: 1-6.
39. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya GC, Kırac S, Ünlü M. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. *Türk J Nucl Med* 2001; 10 (Suppl).
40. Schneider J, Sinusas A, Wittry MD, Royal HD, Machac J, Balon HR, Lang O. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. Version 3.0, Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual 2002: 1-7.
41. Wackers FJT. Equilibrium radionuclide angiocardiology. In *Cardiac Nuclear Medicine*, Gerson MC (ed). 3rd ed., New York: McGraw-Hill, 1997: 315-344.
42. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1837-1847.
43. Tandon R, Fleischhacker WW. Comparative efficacy of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A critical assessment. *Schizophr Res* 2005; 79: 145-155.
44. Conley RR, Mahmoud RA. Randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 765-774.
45. Tandon R, Jibson MD. Comparing efficacy of first line atypical antipsychotics: No evidence of differential efficacy between risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; 9: 204-212.
46. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: Extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 152-164.
47. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 268-274.
48. Weiden PJ. EPS profiles: The atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 13-24.
49. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16: 23-45.
50. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: A critical overview. *CMAJ* 2005; 172: 1703-1711.
51. Kato MM, Goodnick PJ. Antipsychotic medication: Effects on regulation of glucose and lipids. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1571-1582.

52. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 3 (Suppl. 16): S149-S155.
53. Citrome LL. The increase in risk of diabetes mellitus from exposure to second-generation antipsychotic agents. *Drugs Today (Barc.)* 2004; 40: 445-464.
54. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2219-2229.
55. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: Mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract* 2003; 9: 344-353.
56. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: Mechanism of action. *Schizophr Res* 1999; (Suppl. 35): 67-73.
57. Stimmel GL, Gutierrez MA, Lee V. Ziprasidone: An atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2002; 24: 21-37.
58. Kurt E, Akman B, Alataş G, Dağdelen S, Oral T. Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaçların kardiyak etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007; 17: 155-161.
59. Weiden PJ, Iqbal N, Mendelowitz AJ, Tandon R, Zimbroff DL, Ross R. Best clinical practice with ziprasidone: Update after one year of experience. *J Psychiatr Pract* 2002; 8: 81-97.
60. Danacı AE. Antipsikotik ilaçlar. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. baskı. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 648-657.
61. Semiz ÜB. *Psikiyatride ani ölüm*. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II. 3. baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005: 1177-1196.
62. Massardo T, Jaimovich R, Lavados H, Gutierrez D, Rodriguez JC, Saavedra JM, Alay R, Gatica H. Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1735-1746.