

Olanzapin: Farmakolojik Özellikleri ve Psikotik Bozuklukların Tedavisindeki Etkinliği

Adnan CANSEVER*, Salih BATTAL**

ÖZET

Olanzapin şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların tedavisinde en az haloperidol kadar etkili olan tiyenobenzodiazepin türevi bir antipsikotiktir. Karşılaştırmalı çalışmaların çoğu, olanzapinin negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili olduğunu ve sürdürüm tedavisinde de nüks riskini azalttığını göstermektedir. Olanzapinin ekstrapiramidal yan etki oluşturma potansiyeli haloperidolden düşüktür. Olanzapine bağlı bildirilmiş agranülositoz olgusuna rastlanmadığı gibi, olanzapinin prolaktin düzeyleri üzerine etkisi de minimal düzeydedir. Olanzapinin haloperidole oranla daha sık neden olduğu ileri sürülen yan etkiler ağız kuruması, kilo ve iştah artışıdır. Uzun süre kullanımının güvenilir olduğunun kanıtlanması durumunda olanzapin şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların tedavisinde iyi bir alternatif olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Olanzapin, atipik antipsikotik, şizofreni, etkinlik, yan etki.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;Ek 1:22-28

SUMMARY

Olanzapine: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Psychotic Disorders

Olanzapine is a thienobenzodiazepine derivative which is at least as effective as haloperidol in patients with schizophrenia and related psychotic disorders. Olanzapine improved negative symptoms to a greater extent than haloperidol and during the maintenance phase reduced the relapse rate in most of comparative

trials. Olanzapine was associated with significantly fewer adverse extrapyramidal symptoms than haloperidol. There have been no reports of agranulocytosis and the drug has shown minimal effect on prolactin levels. The only side effects recorded more frequently than haloperidol treatment were weight gain, dry mouth and increased appetite. If the long term tolerability profile of olanzapine is confirmed, the drug should provide a valuable therapeutic alternative in the management of schizophrenia and related psychoses.

Key Words: Olanzapine, atypical antipsychotic, schizophrenia, efficacy, adverse effect.

GİRİŞ

Psikotik hastalarda modern psikofarmakolojik tedaviler 1952 yılında klorpromazinle başlamıştır. Daha sonraları tiyridazin, flufenazin, haloperidol bulunmuş, psikoz tedavisinde tipik antipsikotikler olarak 40 yıl kadar kullanılmışlardır. Dopamin reseptör antagonistleri olan tipik antipsikotiklerin ciddi yan etkilerinin olması, negatif semptomların belirgin olduğu şizofrenide etkisiz olmaları, hastaların %30'unda yarar sağlamamaları bu alanda yeni arayışlara neden olmuştur. Klozapin atipik antipsikotiklerin ilk kullanıma girenidir. Dopaminden başka reseptörlerle ilişkisi, agranülositoz dışında belirgin yan etkisinin olmaması, özellikle tedaviye dirençli olgularda yararlı olması klozapinin üstünlükleri olarak görülmüştür. Klozapinle başlayan bu gelişmeler, risperidon, olanzapin, sertindol ve quetiapin gibi yeni antipsikotiklerle

* Yrd. Doç. Dr., **Prof Dr., GATA Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

devam etmiştir. Daha az yan etki oluşturma bu tür antipsikotiklerin ortak özellikleri olarak görülmektedir.

Bu yazıda, tiyenobenzodiazepin türevi atipik bir antipsikotik olan olanzapinin özellikleri mevcut literatür bilgileri ışığında anlatılmaya çalışılacaktır. Olanzapinin şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklarda etkili olduğu, negatif belirtileri düzelttiği, tipik antipsikotiklere oranla daha önemsiz bir yan etki profiline sahip olduğu ve agranülositoza neden olmadığı iddia edilmektedir (Beasley ve ark. 1996a).

1. FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Deneyel çalışmalar olanzapinin, dopaminerjik (D₁, D₂, D₄), serotonerjik (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), histamin (H₁), α₁-adrenerjik ve muskarinik (özellikle M₁) reseptörleri bloke ettiğini göstermektedir. Olanzapinin D₃ ve 5-HT₃ reseptörlerine olan etkisi zayıf (Bymaster ve ark. 1996), GABAA, benzodiazepin ve β-adrenerjik reseptörler üzerine olan etkinliği ise yok denecek kadar azdır (Schotte ve ark. 1996). Tek bir reseptöre özgü agonist bir madde verilerek ortaya çıkan değişiklikleri inceleme ve daha sonra olanzapin uygulayarak agonist maddenin oluşturduğu davranışlardaki düzelmeyi gözleme esasına dayanan deneyel hayvan çalışmaları da, olanzapinin reseptör profilinin yukarıda belirtildiği biçimde olduğunu desteklemektedir (Fulton ve Goa 1997).

Olanzapin hem serotonin hem de dopamin reseptörlerini bloke eder. 5-HT_{2A} reseptörlerine olan etkisi, D₂ reseptörlerine oranla yaklaşık 3 kat daha güçlüdür. 5 mg/gün dozunda bile 5-HT_{2A} reseptörlerinin %90'ından fazlasını etkilemektedir (Moore ve ark. 1993). Haloperidol ise D₂ reseptörlerine, 5-HT₂ reseptörlerinden yaklaşık 78 kat daha yüksek, serotonerjik ve muskarinik reseptörlere ise çok düşük bir afinite gösterir (Bymaster ve ark. 1996). Bu sonuçlar, olanzapinin reseptör profilinin haloperidolden farklı olduğunu ve klozapine benzediğini göstermektedir.

Antipsikotiklerin ekstrapiramidal (EP) yan etkilerinin nigrostriatal sistemdeki, antipsikotik etkinliklerinin ise mezolimbik sistemdeki dopamin reseptörlerinin blokajı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Deneyel elektrofizyolojik çalışmalar, olanzapinin mezolimbik dopamin blokajı oluşturduğunu ancak nigrostriatal sistemi etkilemediğini göstermektedir (Meltzer 1996).

Positron Emisyon Tomografi (PET) çalışmalarında, D₂ reseptörlerinin %60'ından azı bloke olduğunda, yeterli

antipsikotik etki görülmediği, %80'den fazlası bloke olduğunda ise EP yan etkilerin ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır (Nordstrom ve ark. 1993). Tipik antipsikotikler etkin dozlarda D₂ reseptörlerinin %70-90'ını bloke etmekte, dolayısıyla EP yan etki olasılığı yüksek olmaktadır (Farde ve ark. 1992). Klozapin günlük 75-900 mg. dozlarında D₂ reseptörlerinin %24-66'sını bloke ettiğinden, EP yan etki oluşturmamakta; ancak antipsikotik etkinliğini de muhtemelen D₂ reseptörleri yoluyla değil de, %85-90'ını etkilediği 5-HT₂ reseptörleri aracılığıyla göstermektedir (Chouinard ve ark. 1993). Olanzapin ise 10-20 mg/gün dozunda D₂ reseptörlerinin %60'ından, 20 mg/günü aşan dozlarda ise %80'inden fazlasını bloke etmektedir (Nyberg ve ark. 1997, Kapur ve ark. 1998). Gerek elektrofizyolojik, gerekse PET çalışmalarından elde edilen sonuçlar, olanzapinin 10-20 mg/gün dozlarında EP yan etki oluşturma riskinin düşük, antipsikotik etkisinin güçlü olduğunu göstermektedir.

2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Gastrointestinal kanaldan %65-85 oranında emilen ve besinlerden etkilenmeyen olanzapinin (Kassahun ve ark. 1997), yaklaşık %40'ı karaciğerden ilk geçiş esnasında inaktif hale gelir (Kaplan ve Sadock 1998). Olanzapin en yüksek plazma konsantrasyonuna 5-6 saatte ulaşır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %93 civarındadır. Olanzapin N-glukoronidasyon, hidrosilasyon, N-oksidasyon ve N-demetilizasyon yoluyla karaciğerde metabolize olur. Çoğunlukla inaktif 10'dan fazla metaboliti vardır. Metabolitleri daha çok böbreklerden, bir kısmı da gastrointestinal yolla vücuttan atılır (Kassahun ve ark. 1997). Normal erişkinlerdeki yarılanma ömrü ortalama 31 saattir (Kaplan ve Sadock 1998). Kadınlarda ve 65 yaşın üzerindeki bu sürenin sırasıyla 38.6-54.9 ve 48.8-54.9 saat olarak bulunduğu ve sigara içmeyenlerde eliminasyon zamanının uzayabileceği bildirilmektedir (Bergstrom ve ark. 1995).

Araştırmalar olanzapin metabolitlerinin oluşmasında sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A2 ve CYP2D6'nın rol oynadığını (Kassahun ve ark. 1997) ve olanzapinin CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'u inhibe ettiğini göstermektedir (Ring ve ark. 1996). İnhibisyon oranı %0.3'den düşük olduğu için klinik kullanımda sorun yaşanmayacağı iddia edilmektedir (Ring ve ark. 1996). Olanzapinin lityum, desipramin ve imipraminle birlikte kullanılabilirliği bildirilmektedir (Callaghan ve ark. 1997).

3. ETKİNLİK

Baldwin ve Montgomery'nin (1995) 10 şizofreni hastasında olanzapinin etkili olduğunu bildirmesi, çok sayıda klinik çalışmanın başlamasına neden olmuştur. Bu alandaki çalışmalarda, akut şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği'nde (KPDÖ) aldıkları toplam puandaki %40'lık bir iyileşme ya da KPDÖ toplam puanlarının 18'in altına düşmesi tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilmiştir (Fulton ve Goa 1997).

Plasebo Karşılaştırmalı Çalışmalar

Beasley ve arkadaşlarının (1996b) 152 akut alevlenme gösteren şizofren hasta ile yaptığı bir çalışmada, 1 mg/gün olanzapinin plasebodan farklı bir etki göstermediği, 10 mg/gün dozundaki olanzapinin ise hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde plasebodan anlamlı düzeyde üstün olduğu bildirilmiştir.

335 akut şizofreni hastası ile yapılan 6 haftalık bir başka çalışmada, olanzapinin 2.5-7.5 mg/gün dozunda plasebodan üstün olmadığı, 7.5-12.5 ve 12.5-17.5 mg/gün dozlarında ise plasebodan anlamlı iyileşme gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Beasley ve ark. 1996b).

431 akut şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada ise, 2.5-17.5 mg/gün dozlarında uygulanan olanzapinin, 1 mg/gün olanzapin uygulanan gruba oranla anlamlı iyileşmeye neden olduğu, iyileşmenin dozun yüksekliği ile doğru orantılı bulunduğu bildirilmiştir (Beasley ve ark. 1997).

Dellva ve arkadaşlarının (1997) 120 şizofreni hastası ile yaptıkları izleme çalışmasında, sürdürüm tedavisinde olanzapinin plasebodan üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Araştırmacılar bir yıllık nüks oranının 5-15 mg/gün olanzapin uygulanan grupta %28.6, 1 mg/gün olanzapin uygulanan grupta %45.5 ve plasebo uygulanan grupta %69.9 olduğunu bildirmişlerdir. Akut tedaviden yararlanan hastalarla yapılan 24 haftalık bir başka izleme çalışmasında olanzapinin plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur (Hamilton ve ark. 1998).

Haloperidol Karşılaştırmalı Çalışmalar

Beasley ve arkadaşlarının (1996a) yaptığı 6 haftalık bir çalışma, günlük 7.5-12.5 ve 12.5-17.5 mg olanzapin uygulanan hastalarla, 10-20 mg haloperidol uygulananlar arasında pozitif belirtiler üzerine olan etki yönünden fark olmamasına karşın, yüksek doz olan-

zapinin negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili olduğunu göstermiştir.

1996 şizofreni, şizoaffektif ve şizofreniform bozukluk tanısı alan hasta ile yapılan haloperidol kontrollü bir başka çalışmada, olanzapinin negatif belirtiler üzerine etkisinin haloperidolden fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tollefson ve ark. 1997).

Hamilton ve arkadaşları (1998), 335 şizofren hasta ile yaptıkları 24 haftalık bir araştırma sonucunda, negatif belirtileri düzeltme ve yaşam kalitesini artırma bakımından olanzapinin haloperidolden üstün olduğunu bildirmişlerdir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda, olanzapinin antipsikotik etkinliğinin en azından haloperidol düzeyinde olduğu ve negatif belirtilere etki yönünden olanzapinin üstün olduğu konusunda fikir birliğine varılmış gibi görünmektedir.

İlk epizod şizofreni ve tüm psikozlarda antipsikotik etkinin erken başlaması yönünden de olanzapinin haloperidolden üstün olduğu yönünde görüşler bulunmasına karşın, bu konuda kesin yargıda bulunmak için henüz erkendir (Fulton ve Goa 1997).

Olanzapinin risperidonla karşılaştırıldığı bir çalışmada, negatif belirtileri düzeltme ve genel etkinlik yönünden olanzapinin daha üstün olduğu iddia edilmekte ise de (Tran ve ark. 1997), bu sonucu destekleyecek kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

4. YAN ETKİLER

Plasebo Karşılaştırmalı Çalışmalar

Olanzapin kullanan hastalarda görülen yan etkilerin ve yaklaşık görülme sıklıklarının uyku hali (%39), ajitasyon (%25), uykusuzluk (%22), sinirlilik (%17), baş ağrısı (%17), konstipasyon (%15), halsizlik (%15), öfke (%13), baş dönmesi (%12), iştah ve kilo artışı (%12), anksiyete (%10), karaciğer transaminaz yüksekliği (%10), ağız kuruması (%8), rinit (%8) şeklinde sıralandığı bildirilmektedir (Beasley ve ark. 1996, Beasley ve ark. 1997, Tollefson ve ark. 1997, Bever ve Perry. 1998, Kaplan ve Sadock 1998). Olanzapin ile plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda yan etki oranlarının sırasıyla uyku hali (%39-%10), konstipasyon (%15-%6) ve kilo artışı (%12-%0) bulunması ve bunun dışındaki yan etkilerin plaseboya eşdeğer bulunması (Fulton ve Goa 1997), ajitasyon, anksiyete, uykusuzluk, sinirlilik ve öfke gibi pozitif belirtilerin ilaç yan etkisinden çok,

altta yatan hastalığın bulguları olduğunu düşündürmektedir.

Tedaviyi bırakma oranları yönünden olanzapinle plasebo arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998).

Beasley ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları çalışmada, olanzapinin vital belirtilerde değişiklik yapmadığı ve EKG üzerine olumsuz bir etki göstermediği, Callaghan ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları çalışmada ise olanzapinin vital fonksiyonları minimal düzeyde etkilediği ve postural hipotansiyon oluşturabileceği sonuçlarına ulaşmıştır.

Olanzapinin uyku yapıcı etkisi dikkat gerektiren uğraşılarda bulunanlarda sorunlara yol açabilir. Hipotansif etkisi ise kalp ya da serebrovasküler hastalığı olanlarda tehlike yaratabilir. Bu tür risk gruplarında olanzapin kullanılacak ise hastalar uyarılmalı ve gerekli tedbirler mutlaka alınmalıdır.

Haloperidol Karşılaştırmalı Çalışmalar

Araştırmalar kilo alımı, ağız kuruluğu ve iştah artışı dışındaki yan etkiler yönünden olanzapinin haloperidolden daha olumlu bir yan etki profiline sahip olduğunu göstermektedir (Fulton ve Goa 1997).

6 haftalık akut tedavi süresinde hastaların yaklaşık %12'sinde (ortalama 2 kg), sürekli ilaç kullananların ise %54'ünde (ortalama 4-6 kg) kilo artışının olabileceği bildirilmektedir (Beasley ve ark. 1997, Kaplan ve Sadock 1998). Tollefson ve arkadaşları (1998) yaptıkları çalışmada genellikle normal kilosunda olmayanların kilo aldığını ve bu durumun hastaların çok azında tedaviye ara verme nedeni olduğunu (7/2500) iddia etmektedirler.

Tipik antipsikotikleri kullananlardaki tedaviye uyumsuzluk oranı %7 ile %57 arasında değişmekte ve hastaların %40'ında (Ban 1978) görülen EP yan etkiler tedaviye uyumsuzlukta önemli rol oynamaktadır (Casey 1995). Akatizi, parkinsonizm ve diskinezi ölçekleri ile yapılan çalışmalarda, olanzapin grubunda distonik reaksiyona rastlanmadığı ve EP yan etki puanlarının tedavinin başlangıcına oranla ya değişmediği ya da olumlu gelişme gösterdiği, haloperidol grubunda ise EP yan etkilerin olumsuz seyrettiği sonucuna ulaşılmıştır (Beasley ve ark. 1997, Tran ve ark. 1997).

Tran ve arkadaşlarının (1997) çalışmasında, günlük 5-20 mg olanzapin uygulanan 1796 şizofreni has-

tasının %18'inde, 5-20 mg haloperidol uygulanan 810 hastanın %46.5'inde EP yan etki ortaya çıktığı, olanzapin grubunda daha az antikolinergik tedavi uygulama zorunluluğu doğduğu bildirilmiştir. Conley ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışmada, 25 mg/gün olanzapin ile günlük 1200 mg klorpromazin uygulanan şizofrenlerde ekstrapiramidal yan etki ve akatizi bakımından bir farklılık bulunmadığı ancak olanzapin kullanan grupta antiparkinson tedaviye gereksinim duyulmadığı iddia edilmiştir.

Uzun süre antipsikotik kullananların %25'inde tardif diskinezi (TD) belirtilerinin görülebildiği ve akut tedavide EP yan etkilerin ortaya çıkmasının TD gelişme olasılığını arttırdığı ileri sürülmektedir (Casey ve Keepers 1988). Tollefson ve arkadaşlarının (1997) çalışmasında TD bakımından olanzapinin haloperidole oranla daha düşük risk taşıdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bugüne kadar olanzapine bağlı bildirilmiş TD olgusu bulunmamaktadır (Bever ve Perry 1998).

Olanzapine bağlı epilepsi riskinin %1'den düşük olmasına karşın, epilepsi hastalarında ilaç kullanırken dikkatli olunmalıdır (Kaplan ve Sadock 1998).

Tüm antipsikotiklerin nöroleptik malign sendroma neden olduğu vurgulanmakla birlikte bu konuda olanzapinle ilişkili bilgi yoktur (Bever ve Perry 1998).

Bir çalışmada hastaların %15.2'sinde eozinofil artışı görüldüğü, bu artışın tedavi bitiminde %7.6'ya düştüğü bildirilmiştir (Beasley ve ark. 1997). Ancak diğer çalışmaların sonuçları olanzapinin kan tablosunda değişiklik oluşturmadığı (Tollefson ve ark. 1997) ve daha önce klozapine bağlı agranülositoz oluşmuş hastaların dahil edildiği çalışmalarda bile, olanzapine bağlı agranülositoz, nötropeni ya da başka bir hematolojik bozukluğa rastlanmadığı doğrultusunda (Bever ve Perry 1998).

Tipik antipsikotikler prolaktini yükselterek, galaktore, amonore, cinsel sorunlar ve osteoporozu neden olmaktadır. Haloperidol, olanzapin ve plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada, haloperidol kullananların %75'inde, olanzapin kullananların %25'inde, plasebo kullananların ise %8'inde prolaktin yüksekliğinin görüldüğü bildirilmiştir (Crawford ve ark. 1997). Bu çalışmanın bir diğer sonucu da, olanzapin grubunda 2'nci haftada ortaya çıkan prolaktin yüksekliğinin doz yüksekliği ile doğru orantılı olduğu ve 6'ncı haftada plasebo düzeyine gerilediği şeklindedir. Haloperidol kullananlarda ise prolaktin yüksekliği

devam etmektedir. Uzun süre olanzapin kullanan hastalarla yapılan diğer araştırmalarda da, haloperidol kullananların %77'sinde, olanzapin kullananların %22-46'sında prolaktinin yükseldiği, olanzapin kullananlarda bu durumun zamanla düzeldiği şeklinde benzer sonuçlara ulaşıldığı bildirilmektedir (Beasley ve ark. 1997, Tran ve ark. 1997).

Yan etki çalışmaları, olanzapinin karaciğer transaminaz [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama-glutamil transaminaz] düzeylerini yükselttiğini göstermektedir. Beasley ve arkadaşlarının (1996a) yaptığı bir çalışmada, 12.5-17.5 mg/gün olanzapin kullanan hastaların %9.2'sinde ALT düzeylerinin normalin üzerine çıktığı ve bu durumun doz artışı ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise karaciğer transaminazlarındaki yüksekliğin olanzapin grubunda %7.9, haloperidol grubunda ise 1.1 olduğu ancak karaciğer toksisitesine ait hiçbir klinik bulgunun ortaya çıkmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Tran ve ark. 1997). Beasley ve arkadaşlarının (1997) bir başka çalışmasında, olanzapin grubundaki hastaların %11'inde gözlenen ALT yüksekliğinin haloperidole oranla anlamlı bir bulgu olduğu ancak zamanla düzeldiği belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda da ALT yüksekliğinin haloperidole oranla olanzapin grubunda daha sık gözlendiği ancak geçici olduğu ve hiçbir hastada karaciğer yetmezliği düşündürecek klinik bulgu ortaya çıkmadığı yönünde görüşler ortaya çıkmıştır (Tollefson ve ark. 1997, Bever ve Perry 1998). Bu sonuçlar karaciğer hastalığı bulunanlarda olanzapinin dikkatli kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tollefson ve arkadaşları (1997), olanzapin grubunda çalışmayı tamamlama oranının 66.5, yan etki nedeniyle bırakma oranının %4.5, haloperidol grubunda ise %46.8 ve %7.3 olduğunu, aradaki farkın anlamlılık taşıdığını bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada ise olanzapin grubundaki hastaların %62.9'unun, haloperidol grubundaki hastaların ise %47.2'sinin çalışmayı tamamladığı ve haloperidol grubunda yan etki nedeniyle çalışmayı bırakma riskinin 7-8 kat yüksek olduğu belirtilmiştir (Tran ve ark. 1997).

Hamile ve emziren kadınlarla yapılmış çalışmaya rastlanmadığından, bu durumlarda olanzapin kullanılmamalıdır.

5. İLAÇ ETKİLEŐİMLERİ

Alkol, trisiklikler ve merkezi sinir sistemi depresanlarının olanzapinle birlikte kullanılması sedasyon,

epilepsi ve kardiyolojik yan etki riskini artırabilir. Antihipertansifler ve benzodiazepinler olanzapinin hipotansif etkisini potansiyalize ederek senkopa neden olabilir. Olanzapin ve karbamazepinin uzun süre birlikte kullanılması halinde, olanzapin klirensinin %50 civarında artabileceği, simetidin uygulananlarda ise olanzapin kan düzeylerinin yükselbileceği bildirilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998).

6. DOZ

Araştırmalardan, olanzapinin etkin antipsikotik dozunun 5-20 mg/gün olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır (Fulton ve Goa 1997). Hipotansiyon riskine karşı, tedavi tek doz 5 ya da 10 mg ile başlatılmalıdır. İskemik kalp hastalığı öyküsü bulunanlarda, olanzapinin yavaş metabolize olduğu yaşlılarda, kadınlarda ve sigara içmeyen hastalarda başlangıç dozu 5 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır. Doz ayarlamaları haftalık 5 mg'lık değişikler şeklinde yapılmalıdır. Olanzapin besinlerle etkileşime girmediğinden, aç ya da tok uygulanabilir. İdame tedaviyle ilgili kapsamlı araştırmalar bulunmamasına karşın, yarar gören olgularda tedavi minimum etkin doz (5 mg) ile sürdürülmelidir (Kaplan ve Sadock 1998).

7. OLANZAPİNİN ŞİZOFRENİ VE DİĞER PSİKOTİK DURUMLARDA KULLANIMI

Birçok araştırma sonucunda, olanzapinin psikotik bozukluklarda en azından haloperidole eşdeğer etkinliğe ve daha kabul edilebilir bir yan etki profiline sahip olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır. Şizofreni tedavisinde önemli bir sorun alanı olan negatif belirtilerin iyileştirilmesi konusunda da olanzapinden olumlu sonuçlar alınacak gibi görünmektedir. Olanzapinin yapısal ve farmakolojik özellikleri bakımından klozapine benzer özellikler taşıması tedaviye dirençli şizofrenlerde etkinliğini araştıran çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. 25 mg/gün olanzapin ile 1200 mg/gün klorpromazinin karşılaştırıldığı, 59 hasta ile yapılan bir çalışmada, olanzapin kullanan olgulardan %7'sinin tedaviye olumlu yanıt verdiği, klorpromazin grubunda bu oranın %0 olduğu ancak arada anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Conley ve ark. 1998). Martin ve arkadaşlarının (1997) 25 tedaviye dirençli hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise, olanzapin tedavisi görenlerden %36'sının iyileşme belirtileri gösterdiği bildirilmiştir.

Tollefson ve arkadaşları (1998) depresif belirtilerin bulunduğu şizofrenlerle yaptıkları haloperidol karşılaştırmalı bir çalışmada, olanzapinin antidepresif etkisini haloperidolden üstün bulduklarını bildirmiş-

lerdir. Araştırmacılar, bu etkinin pozitif ya da negatif belirtilerdeki iyileşme ya da EP yan etkilerin bulunmayışından bağımsız olduğunu, olanzapinin doğrudan antidepresif etki gösterdiğini iddia etmişlerdir. Standart tedavilerle yeteri kadar iyileşme göstermeyen 14 bipolar I hasta ile yapılan bir diğer çalışmada, 5-30 mg/gün olanzapinle hastaların %57'sinde "iyi" ile "çok iyi" arasında değişen olumlu gelişmeler gözlemlendiği sonucuna ulaşılmıştır (McElroy ve ark. 1998). Zarate ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışmada elde edilen veriler ise, olanzapin uygulanan şizofrenlerin %76'sının, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikli major depresyon hastalarının %65'inden fazlasının tedaviye olumlu yanıtlar verdiği yönündedir. Sadece bipolar bozukluk için elde edilen sonucun istatistiksel anlam taşımadığı bildirilmesine karşın, seçilen hastaların daha önce tipik antipsikotik (%53), risperidon (%37) ya da klozapin (%37) kullanmış ancak yarar görmemiş ya da tedaviyi tolere edememiş hastalardan oluşması, alınan sonuçların önemini göstermektedir. Olanzapin tedavisiyle düzelme gösteren hastalarda kadın olma, genç yaş, hastalık süresinin kısalığı, olanzapin tedavisine erken başlanması gibi ortak özelliklerin bulunması çalışmanın bir diğer sonucu olarak bildirilmiştir.

Duygudurum bozukluklarıyla yapılan çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar, olanzapinin bipolar bozuklukta lityum ve antidepresiflerle birlikte ya da tek başına, en azından alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Olanzapin, şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların akut ve sürdürüm tedavisinde en az haloperidol kadar etkili olduğu birçok araştırma ile kanıtlanmış yeni bir antipsikotiktir. Şizofreninin negatif belirtilerini düzeltmesi ve EP yan etki riskinin tipik antipsikotiklerden düşük olması olanzapinin en önemli avantajlarıdır. Ayrıca agranülositoz gibi yaşamı tehdit eden bir yan etkisinin bulunmayışı, tedavide ilk tercih olarak kullanılabilme şansını vermektedir. Tüm bu veriler olanzapinin psikotik bozuklukların tedavisinde oldukça iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Sürdürüm tedavisindeki etkinliği, duygudurum bozukluklarında ve tedaviye dirençli şizofrenlerde kullanımını konularında kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Baldwin DS, Montgomery SA (1995) First clinical experience with olanzapine: results of an open-label safety and dose ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 10: 239-244.
- Ban TA (1978) *Psychopharmacology of thiothixine*. New York, Raven Press, 175: 102-108.
- Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM ve ark. (1996a) Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *European Neuropsychopharmacology*, 7: 125-137.
- Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W ve ark. (1996b) Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology*, 124: 159-167.
- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P ve ark. (1997) Olanzapine versus placebo and haloperidol; acute phase results of North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14: 111-123.
- Bergstrom RF, Callaghan JT, Cerimele BJ ve ark. (1995). Pharmacokinetics of olanzapine in elderly and young. *Pharm Res*, 12(Suppl): 358.
- Bever KA, Perry PJ (1998) Olanzapine: a serotonin-dopamine-receptor antagonist for antipsychotic therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 55:1003-1016.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14: 87-96.
- Callaghan JT, Cerimele BJ, Kassahun KJ ve ark. (1997) Olanzapine: interaction with imipramine. *J Clin Pharmacol*, 37:971-988.
- Casey DE (1995) Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3): 105-114.
- Casey DE, Keepers DA (1988) Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychopharmacology: Current Trends*, DE Casey, AV Christensen (Ed), Berlin, Springer-Verlag, s.74-93.
- Chouinard G, Jones B, Remington G ve ark. (1993) A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 13: 25-40.
- Conley RR, Buchanan RW (1997) Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*, 154(4): 663-674.
- Conley RR, Tamminga CA, Bartka JJ ve ark. (1998) Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155: 914-920.
- Crawford ANK, Beasley CM Jr, Tollefson GD (1997) The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*, 26: 41-54.
- Dellva MA, Tran P, Tollefson GD ve ark. (1997) Standart olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 48: 1571-1577.

- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA ve ark. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 538-544.
- Fulton B, Goa KL (1997) Olanzapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*, 53 (2):281-298.
- Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA ve ark. (1998) Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology*, 18: 41-49.
- Kaplan HI, Sadock BJ (1988) *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Maryland, s.1076-1078.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G ve ark. (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A pet investigation. *Am J Psychiatry*, 155:921-928.
- Kassahun K, Mattiuz E, Nyhart E ve ark. (1997) Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug*, 25:81-93.
- Martin J, Gomez JC, Garcia BE ve ark. (1997) Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. The Spanish group for the study of olanzapine in treatment-refractory schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 58:479-483.
- McElroy SL, Frye M, Denicoff K ve ark. (1998) Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Dis*, 49:119-122.
- Meltzer HY (1996) Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry*, 168 (Suppl 29): 23-31.
- Moore NA, Calligaro DO, Wong TD ve ark. (1993) The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs*, 2: 281-293.
- Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA ve ark. (1993) Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects-a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33: 227-235.
- Nyberg S, Farde L, Halldin C (1997) A PET study of 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 16:1-7.
- Ring BJ, Binkley SN, Vanderbranden M ve ark. (1996) In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br J Clin Pharmacol*, 41: 181-186.
- Schotte A, Janssen PFM, Commeren V ve ark. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124: 57-73.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN ve ark. (1997) Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry*, 154: 1248-1254.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV ve ark. (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154:457-465.
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y ve ark. (1998) Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, 55:250-258.
- Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD ve ark. (1997) Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 58: 205-211.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ ve ark. (1997) Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 17:407-418.
- Zarate CA Jr, Narendran R, Tohen M ve ark. (1998) Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 59:24-28.