

Olanzapin ve Şizofrenide Kullanımı

Doç. Dr. Behçet COŞAR*, Doç. Dr. Selçuk CANDANSAYAR*

Şizofreni; etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, pozitif, negatif, dezorganize, disforik birçok belirti içeren heterojen bir bozukluktur. Böylesine renkli semptomatolojinin bir çok beyin bölgesi ile ilişkili olabileceği ya da bu renkli belirtilerin birden fazla temel nöronal devredeki bozukluktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Andreasen 1995). Öte yandan şizofrenide eski bilgilerin aksine birden çok nörotransmitter suçlanmaktadır (Carlsson 1995).

Klasik antipsikotiklerin aksine atipik antipsikotiklerin daha üstün özellikleri vardır. Daha geniş bir etkinliğe sahip olmaları, birden fazla nörotransmitter üzerinden etki göstermeleri, düşük ekstrapiramidal yan etki insidansları, prolaktin düzeyi üzerinde minimum yükselmeye neden olmaları, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda etkin sonuç sağlamaları bu özellikler arasında sayılabilir (Gerlach ve Peacock 1995).

Olanzapin, D1-D4, serotonerjik (5-HT_{2,3,6}), muskarinik (1-5 alttipleri), adrenerjik (alfa-1) ve histaminerjik (H₁) özellikleri olan yeni nesil bir antipsikotiktir (Bymaster ve ark. 1996). Glutamaterjik bir mekanizmayı da içeren farmakolojisi ve fensiklidin veya MK-801 ile indüklenen şizofreni benzeri davranışları antagonize etmesi gibi ayrıcalıklı profili olanzapini

diğer klasik antipsikotik ajanlardan ayırmaktadır (Corbett ve ark. 1995).

Şizofrenide Olanzapinle İlk Deneyimler

Şizofrenide olanzapin kullanımı ile ilgili ilk klinik deneyim İngiltere, Londra'da St Mary Hastanesi'nde yapılmış olan dört haftalık, açık klinik bir çalışmadır (Baldwin ve Montgomery 1995). Bu çalışmada DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni / şizofreniform bozukluk tanısı konulan 10 hastaya günlük 5-30 mg olanzapin uygulanmıştır. Hastalardan beşinde Kısa Psikiyatrik Muayene Ölçeği (BPRS) toplam puanı %66-87 oranında azalma gösterirken, BPRS negatif ölçek puanlarında tedavinin 4. haftasında bu hastalarda %81.3 oranında azalma izlenmiştir. Öte yandan 7 hastada ise tüm tedavi süresince negatif ölçek puanlarında en az %40 oranında bir azalma olduğu bildirilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulmuş, BPRS'den en az 24 puan alan 152 hastaya rasgele örneklem yöntemi ile plasebo, 1 mg/gün ya da 10 mg/gün olanzapin başlanmış ve hastalar 6 hafta süre ile izlenmişlerdir (Beasley ve ark. 1996). 1 mg/gün olanzapin ve plasebo arasında etkinlik açısından bir fark saptanmazken, 10 mg/gün olanzapin uygulanan hastalarda %27.9 oranında düzelme saptandığı bildirilmektedir.

Olanzapinin şizofreni hastalarında prodromal belirtiler üzerindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

çok merkezli bir çalışmada 60 hastaya plasebo ya da 5-15 mg/gün dozunda olanzapin başlanmış, hastalar prodromal belirtiler yönünden 8 hafta boyunca her hafta değerlendirilmişlerdir. Sonuçta olanzapinin şizofrenide prodromal belirtiler üzerinde belirgin etkinliği olduğu saptanmıştır (Woods ve ark. 2002).

Yine negatif, dezorganize ve / veya pozitif belirtileri olan 61 adolesan şizofren hastada 6 ay uygulanan olanzapin tedavisinin %80 olguda belirtilerde belirgin düzelme sağladığı bildirilmektedir (Cornblatt ve ark. 2002).

Olanzapinin Klasik Antipsikotiklerle Karşılaştırıldığı Çalışmalar

Olanzapinin akut fazdaki etkinliğinin haloperidol ve plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada DSM III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan 335 hasta ele alınmıştır. Bu hastalarda düşük (5 ± 2.5 mg/gün), orta (10 ± 2.5 mg/gün) ve yüksek (15 ± 2.5 mg/gün) olanzapin dozlarının 15 ± 5 mg/gün haloperidol ve plasebo ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sonuçta yüksek doz olanzapinin kullanımı haloperidole belirgin olarak üstün bulunurken, orta doz ve yüksek doz olanzapin ve haloperidolün ise plasebodan üstünlüğüne dikkat çekilmiştir. Pozitif belirtiler üzerindeki etkilerine bakıldığında ise yüksek doz olanzapin ve haloperidolün plasebodan çok daha fazla etkinlik sağladıkları saptanmıştır. Negatif belirtiler üzerinde ise hem düşük hem de yüksek doz olanzapinin haloperidolden daha üstün olduğu bildirilmiştir (Beasley ve ark. 1996a).

Eli Lilly Firması'ndan elde edilen 4 randomize çift kör çok merkezli çalışmanın (Beasley ve ark. 1996a, Beasley ve ark. 1996b, Beasley ve ark. 1997, Tollefson ve ark. 1997) ham verileri üzerinden yapılan bir çalışmada (Davis ve Chen 2001), olanzapinin BPRS, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği puanları ve faktör analizi ile elde edilen 5 faktör (negatif belirtiler, pozitif belirtiler, dezorganize düşünceler, impulsivite/hostilite ve anksiyete/depresyon) üzerinde haloperidolden daha fazla düzelmeye neden olduğu saptanmıştır.

Olanzapinin terapötik etkinliğinin haloperidolle karşılaştırıldığı uluslararası çok merkezli çift kör bir çalışmada 1996 hastaya 6 hafta boyunca randomize olanzapin (n=1336) ya da haloperidol (n=660) uygulanmış ve psikopatoloji düzeylerindeki değişimleri BPRS kullanılarak ölçülmüştür. Olanzapinin BPRS ile ölçülen genel psikopatolojide, depresyonda, pozitif ve negatif belirtilerde haloperidolden daha üstün olduğu

saptanmıştır. Çalışmayı tamamlayan hasta oranlarının ise olanzapinle tedavi edilen hastalarda %66.5, haloperidol grubunda ise %46.8 olduğu saptanmıştır. Sonuçta olanzapinin şizofreni tedavisinde haloperidole göre daha etkin, üstün ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (Tollefson ve ark. 1997).

DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ya da şizoafektif bozukluk tanısı konulan, depo antipsikotik kullanan ve klinik olarak stabil olan 25 hastada 14 haftalık bir çalışmada tedavi 10 mg/gün oral olanzapinle değiştirilmiş ve hastalar PANSS, İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği ile izlenmişlerdir. Tedavi süresince olanzapinin hastalarda var olan negatif belirtilerde belirgin bir düzelmeye neden olduğu, parkinsonizmi önemli ölçüde düzelttiği ve hastaların işlevselliklerinde belirgin artışa neden olduğu bildirilmiştir (Labelle ve ark. 2001).

Olanzapinin ilk psikoz epizodunda etkinliğini karşılaştırmak amacı ile yapılan prospektif, randomize, uluslararası çok merkezli çift kör 6 haftalık bir çalışmada 83 hasta değerlendirilmiştir. DSM-III-R tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizoafektif bozukluk ya da şizofreniform bozukluk tanısı konulan bu hastalarda BPRS ile ölçülen toplam psikopatoloji düzeyi, pozitif ve negatif belirtiler üzerinde olanzapinin haloperidole üstün olduğu gösterilmiş ve ilk psikoz epizodunu geçiren hastalarda olanzapinin risk-yarar profilinin haloperidolden belirgin üstünlük taşıdığı sonucuna varılmıştır (Sanger ve ark. 1999).

Şizofreni kronik bir bozukluk olup uzun süre tedavi gerektirmektedir. Uzun süreli tedaviye uyumsuzluk ise bu hastalıkta karşılaşılan en önemli sorunlardan birisidir. Bu nedenle tedaviye uyumu bozuk olan ve şizofreni, şizofreniform bozukluk ya da şizoafektif bozukluk tanısı konulan 85 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalara 6 hafta boyunca 10-20 mg/gün oral "ağızda eriyen" olanzapin formu başlanarak bu hastalardaki tedaviye uyuma bakılmıştır. Tedavi süresince hastalarda psikotik belirtilerde belirgin azalma izlenirken, hastaların tedaviye uyumunun da eskiye oranla daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (Kinson ve ark. 2001a).

Şizofreninin açıkça belirlenmiş evreleri olmamakla birlikte klinisyenler için hastalığı 3 evrede değerlendirmek yararlı olmaktadır; 4-6 hafta süren bir akut evre, 4-6 ay süren bir düzelme evresi ve hastanın remisyonda kaldığı süre boyunca devam eden stabil evre (Marder 1996).

Akut şizofrenik hastalarda tedavide klasik anti-psikotikler temel seçeneklerdir. Akut pozitif belirtileri geriletmekte etkili olmalarına karşın negatif, depresif ve bilişsel belirtiler üzerinde fazla bir etkinlikleri olmayıp yüksek oranda yan etkiye neden olmaktadır (Gerlach 1991, Lieberman 1993). Bunların kullanımı akut distoni ve QT aralığında uzama gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (Addonizio ve Alexopoulos 1988, Buckley ve Sanders 2000). Olanzapinle haloperidolün karşılaştırıldığı çok merkezli çift kör 6 haftalık bir çalışmada 5-20 mg/gün dozlarda kullanılan olanzapinin aynı dozlarda kullanılan haloperidolden daha üstün olduğu saptanmıştır. Özellikle ajitasyon üzerindeki etkilerine bakıldığında tedavinin ilk 3 haftasında her iki ilacın etkinliklerinin benzer olarak bulunmasına karşın, olanzapinin daha sonraki haftalarda daha etkin olduğu saptanmıştır. Sonuçta olanzapin akut şizofrenik atakta hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Kinon ve ark. 2001).

Olanzapin ve Hızlı Nöroleptizasyon

Akut psikotik epizodda ajitasyonun kontrolünde klasik antipsikotiklerle hızlı nöroleptizasyon yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde genellikle tek başına ya da bir benzodiazepinle kombine olarak, oral ya da parenteral yüksek doz antipsikotik uygulanmaktadır (Mason ve Granacher 1976). Bu yöntemde en yaygın olarak haloperidol ya da flufenazin'in intramüsküler formları kullanılmaktadır. Ancak hızlı nöroleptizasyonla ilgili var olan literatür bu yöntem konusunda net veriler içermemektedir (Mason ve Granacher 1976, Tupin 1985). Bu yöntemdeki iki ana çekince kullanımını azaltmaktadır. Bu çekinceler şöyle sıralanabilir; yüksek dozlarda ekstrapiramidal belirtiler dahil daha fazla yan etkiye neden olması ve yüksek dozlarda elde edilen klinik yanıtın orta düzeydeki dozlarla sağlanandan daha fazla olmaması (Mason ve Granacher 1976, Wyatt 1991).

Şizofreninin akut psikotik dönemindeki hastalarda tedavinin ilk 4 saati içinde 20 mg doza kadar oral olanzapin yükleme dozunun etkisini saptamaya yönelik bir çalışmada 57 hastanın ele alındığı, bu hastalarda 15-20 mg/gün ile başlanan olanzapinin akut ajite psikotik hastalarda ajitasyonun hızlı bir şekilde yatıştırılmasında etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (Karagianis ve ark. 2001).

Şizofrenide akut ajitasyon tedavisinde intramüsküler olanzapinin intramüsküler haloperidol ve plasebo

etkinliği ve güvenilirliği ile karşılaştırılmasının amaçlandığı bir çalışmada yatarak tedavi gören 311 hastaya 24 saat içinde bir ile üç adet arasında değişmek üzere 10 mg intramüsküler olanzapin enjeksiyonu, 7.5 mg intramüsküler haloperidol ya da intramüsküler plasebo uygulanmış ve ajitasyon düzeyleri Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin taşkınlık alt ölçeği, Ajite Davranış Ölçeği ve Ajitasyon Sakinlik Değerlendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin taşkınlık alt ölçeğindeki puanlara göre ilk enjeksiyonu takiben 2 ve 24 saat içinde hem intramüsküler olanzapinin hem intramüsküler haloperidolün ajitasyonu plasebodan daha anlamlı düzeyde azalttıkları izlenmiştir. İlk enjeksiyon sonrasındaki 15, 30 ve 45. dakikalarda intramüsküler olanzapinin ajitasyonu intramüsküler haloperidolden anlamlı derecede daha fazla azalttığı saptanmış ve intramüsküler olanzapinin şizofrenide akut ajitasyon üzerinde hızlı, etkin ve güvenilir bir tedavi sağladığı sonucuna varılmıştır (Wright ve ark. 2001).

Atipik antipsikotiklerle ilgili hızlı nöroleptizasyon konusunda fazla yayın bulunmamaktadır. Bunun nedenlerinden biri bu yeni ilaçların çoğunun titre edilmesinin gerekmemesi, diğer neden ise bu ilaçların hiçbirinin Amerika Birleşik Devletleri'nde intramüsküler formlarının piyasada olmamasıdır. Olanzapin titrasyon gerektirmeyen ve 5-20 mg/gün doz aralığında iyi tolere edilen bir antipsikotiktir. Olanzapinin oral doz aralığının maksimum dozunda da uygulanan intramüsküler formunun etkin ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (Wright ve ark. 2000).

Psikotik hastalarda intramüsküler olanzapin kullanımının etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı tek kör iki klinik çalışma vardır (Wright ve ark. 1999a, wright ve ark. 1999b). Bu çalışmalardan birincisinde (Wright ve ark. 1999a) yatarak tedavi gören 26 erkek hastaya 3 gün boyunca günde 1-4 enjeksiyon olanzapin (2.5, 5, 7.5 ya da 10 mg) ve arkasından iki gün boyunca 10-20 mg/gün oral olanzapin verilirken, ikinci çalışmada (Wright ve ark. 1999b) yatan 82 hastaya (55 erkek ve 27 kadın) intramüsküler olarak 2.5, 5, 7.5 ya da 10 mg olanzapin (3 gün 1-4 enjeksiyon şeklinde) ve arkasından iki gün boyunca 10-20 mg/gün oral olanzapin verilmiştir. Her iki çalışmada da intramüsküler olanzapin tedavisi alanlarda intramüsküler tedavinin üçüncü gününde BPRS pozitif semptom alt ölçeğinden alınan puanlarda belirgin azalma izlenmiştir.

Öte yandan çok merkezli çift kör intramüsküler plasebo kontrollü bir çalışmada ise (Wright ve ark. 2000) şizofreni hastalarında intramüsküler olanzapin ve intramüsküler haloperidolün etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni, şizofreniform bozukluk ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan ve akut ajitasyonu olan toplam 311 hastaya randomize olarak 24 saat içinde 3 enjeksiyona kadar intramüsküler olanzapin (n=131, 10 mg/enjeksiyon), intramüsküler haloperidol (n=126, 7.5 mg/enjeksiyon) ya da intramüsküler plasebo (n=54) uygulanmıştır. İlk enjeksiyondan 2 ve 24 saat sonra intramüsküler olanzapin ve haloperidol uygulanan hastalarda BPRS pozitif alt ölçek puanlarında plasebo grubuna göre belirgin azalma izlenirken, haloperidol ve olanzapin grubu arasında bir fark izlenmemiştir. Bu çalışmalar sonucu elde edilen veriler intramüsküler olanzapinin şizofren hastalarda akut ajitasyon tablosunda pozitif belirtiler üzerinden etkin olduğunu göstermektedir.

Yine şizofreni tanısı konulan hastalarda 24 saat içinde en çok 3 enjeksiyon olmak üzere random usulü ile uygulanan olanzapin (n=185), haloperidol (n=40) ve plasebonun (n=45) ajitasyon üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da olanzapinin etkinliğinin ilk enjeksiyondan en fazla 30 dakika sonra başladığı, etkinliğin 24 saat devam ettiği ve diğer tedavi seçeneklerine göre ajitasyon üzerinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (Bresier ve ark. 2001).

Olanzapinin Diğer Atipik Antipsikotiklerle Karşılaştırılması

Hem olanzapin hem de risperidon yüksek 5-HT_{2A} antagonizması olan ilaçlar olup her ikisi de hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde etkindirler (Schotte ve ark. 1996, Bymaster ve ark. 1996, Tollefson ve ark. 1997). Ancak olanzapin ve risperidonun göreceli striatal D₂ bağlanma kapasitelerinin birbirinden farklı olduğu da bildirilmektedir (Bymaster ve ark. 1996, Roth ve ark. 1994). Bu farklılıklar nedeniyle olanzapinin *in vivo* olarak risperidondan farklı olabileceği ileri sürülmektedir (Tran ve ark. 1997). Bu amaçla DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanısı konulan 339 hastada 28 hafta boyunca çift kör yöntemle olanzapin ve risperidonun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hem olanzapin hem de risperidonun psikotik belirtilerin tedavisinde güvenilir ve etkin oldukları sonucuna varılmıştır. Ancak Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği ile ölçülen negatif

belirtilerdeki düzelme oranının olanzapin grubunda daha fazla olduğu saptanırken, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği toplam puanında %40 ve üzerinde düzelme sağlanan hastaların da daha çok olanzapin tedavisi alan hastalar oldukları saptanmıştır. Öte yandan Kaplan-Meier survi eğrilerine göre 28 hafta boyunca tedaviye yanıtı devam eden hasta sayısının olanzapinle tedavi edilen grupta risperidonla tedavi edilen gruba oranla daha fazla oldukları da saptanmıştır (Tran ve ark. 1997).

Çift kör, randomize, çok merkezli 28 haftalık bir çalışmada olanzapin ve risperidonun etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır (Tran ve ark. 2000). Bu çalışmada DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanısı konulan ve BPRS'den toplam 36'dan fazla puan alan 65 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara random usulü ile ya olanzapin (10-20 mg/gün) ya da risperidon (4-8 mg/gün) başlanmıştır. Çalışmayı 29 hastanın tamamladığı bildirilmektedir. 28 haftalık tedaviyi tamamlayan olanzapin grubundaki hasta yüzdesi %53.1 iken, risperidon grubu için bu oranın %36.4 olduğu saptanmıştır. Ortalama olanzapin ve risperidon dozları sırasıyla 17.2±3.6 mg/gün ve 6.6±1.6 mg/gün olarak bildirilmiştir. Sonuçta her iki ilacın da belirtiler üzerinde etkin tedavi sağladıkları saptanırken, olanzapin grubundaki hastalarda BPRS toplam puan düşüşlerinin risperidon grubundan fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak uluslararası çift kör randomize 8 haftalık bir çalışmada DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 60 yaş üzerindeki 176 hasta ile yapılan bir çalışmada 1-3 mg/gün risperidon ve 5-20 mg/gün olanzapin tedavilerinin PANNS ile yapılan değerlendirmeler sonucunda etkin oldukları ancak birbirine üstünlük gösteremedikleri bildirilmektedir (Jeste ve ark. 2001).

Yine olanzapin ve flufenazinin etkinliklerini ve anksiyete üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacı ile yapılan 6 haftalık çift kör bir çalışmada PANNS ve Hamilton Anksiyete Ölçeği değerlendirmeleri sonucunda olanzapinin anksiyete üzerindeki düzeltici etkisinin flufenazine göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Ferenc ve ark. 2000).

Öte yandan tedaviye yanıt vermeyen şizofrenlerde antipsikotik ilaç seçimi konusunda hassas davranmak önemlidir. Tedaviye dirençli şizofreni olgularında klozapin kullanımı ile ilgili çeşitli olumlu yayınlar bulunmaktadır. Olanzapinin bu konuda ilk seçenek ilaçlardan olan klozapinin etkinliği ile karşılaştırıldığı

randomize çift kör 18 haftalık bir çalışmada anti-psişik tedaviye yanıt vermeyen ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konulan 150 hastada BPRS ile yapılan ölçümler sonucunda her iki ilaç da etkin bulunmuş ve olanzapinin tedaviye dirençli hastalarda etkinlik ve güvenilirlik açısından klozapine eş bir antipsişik olduğu bildirilmiştir (Dossenbach ve ark. 2000).

Kronik şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan tedaviye dirençli 157 hasta ile yapılan çift kör randomize 14 haftalık bir çalışmada klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidolün hostilite üzerindeki etkinlikleri karşılaştırılmış ve sonuçta olanzapin ve risperidonun haloperidole bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır (Citrome ve ark. 2001).

Akut şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 268 hastada 6 hafta devam eden çift kör çok merkezli bir çalışmada hastalara randomize olarak 40-80 mg ziprasidon ya da 5-15 mg olanzapin başlanmış ve hastalardaki psikopatoloji değişimi BPRS kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında ya da sonunda her iki ilaç da etkin bulunurken, ilaçlar arasında etkinlik yönünden bir farklılık saptanmadığı bildirilmektedir (Simpson ve ark. 2001).

Olanzapin ve risperidonun hastanede yatış süresi üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise olanzapin tedavisi alan 93 hasta ile risperidon tedavisi alan 71 hastanın yatış süreleri açısından farklılık gösterip göstermedikleri incelenmiştir. Olanzapin tedavisi alan grupta ortalama yatış süresi 8.7 gün olarak saptanırken, risperidon grubunda 10.9 gün olduğu bildirilmiştir. Sonuçta olanzapin tedavisinin hastanede yatış süresinin kısalması üzerinde belirgin etkisi olduğuna karar verilmiştir (Marciniak ve ark. 2002).

Sekiz klinik çalışmanın incelendiği ve toplam 3270 hastada farklı antipsişiklerin etkinliklerinin analiz edildiği bir çalışmada (olanzapin kullanan 2131 hasta, haloperidol kullanan 852 hasta, flufenazin kullanan 30 hasta, risperidon kullanan 167 hasta ve klozapin kullanan 90 hasta) olanzapinin klasik antipsişiklerden daha etkin olduğu saptanırken, risperidon ve klozapinle karşılaştırıldığında PANSS ve BPRS ile ölçülen pozitif belirtiler üzerindeki etkinliği eş bulunmuştur (Meehan ve ark. 2000).

Olanzapinin Bilişsel İşlevler ve Diğer Psikiyatrik Belirtiler Üzerine Etkileri

Şizofreninin en fazla ilerleme gösterdiği dönemin ilk

epizodu izleyen 5 yıllık erken dönem olduğu bildirilmektedir (McGlashan 1998). Buradan yola çıkarak yapılan bazı çalışmalar, hastalığın erken dönemlerinde uygulanacak tedavinin şizofrenide bilişsel bozuklukları stabilize edebildiğini hatta düzeltebildiğini göstermiştir (Hoff ve ark. 1992, Nopoulos ve ark. 1994). Ancak atipik antipsişiklerin bu konudaki etkinlikleriyle ilgili çalışma sayısı fazla değildir (Emsley ve ark. 1995, Robinson ve ark. 1997). Olanzapin tedavisinin şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar üzerinde olumlu etki yaptığını bildirenler vardır (Tran ve ark. 2000). Hastalıklarının ilk 5 yılını yaşamakta olan stabil şizofreni hastalarında haloperidol ve risperidonla karşılaştırıldığında olanzapin tedavisinin bir yıl içinde bilişsel performansı çok daha fazla düzelttiği bildirilmektedir. Bu bilişsel düzelenin hastada rahatlatma sağlamanın yanısıra içgörü gelişmesine, farkındalıklarının artmasına yargulamalarının düzelmesine ve tedaviye uyumlarının artmasına ve sonuçta relapsın önlenmesine neden olduğu da bildirilmektedir (Purdon ve ark. 1994, Tran ve ark. 2000).

Olanzapinin şizofren hastalarda nonverbal iletişim ve sosyal algılamaları üzerindeki etkinliğinin araştırılmasına yönelik bir çalışmada DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 52 hastanın 22'sinde tedavi olanzapin tedavisi ile değiştirilmiş ve hastaların tümü 12 ay boyunca izlenmiştir. Sonuçta olanzapin tedavisi alan grupta sosyal kognisyonda belirgin düzelenme izlendiği bildirilmiştir (Littrell ve ark. 2002). Yine başka bir çalışmada ise şizofren hastalarda olanzapinin risperidon ve haloperidole göre öğrenme ve bellek işlevlerini düzeltme üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (Purdon 2000a). Ancak şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 377 hasta ile yapılan 8 haftalık randomize çift kör bir çalışmada 2-6 mg/gün risperidon ve 5-20 mg/gün olanzapinin bilişsel işlevler üzerinde etkin oldukları saptanırken, iki ilacın da bu konuda birbirine üstünlüğü olmadığı vurgulanmıştır (Harvey 2000).

DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan 24 hastada 6 aylık olanzapin tedavisinin hastalardaki anksiyete düzeyi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise hastalarda PANSS ile yapılan değerlendirmeler sonucunda tedavinin 0-3, 0-6 ve 3-6 aylarında var olan anksiyetelerinde belirgin düzelenme olduğu saptanmış ve anksiyetenin de eşlik ettiği şizofreni olgularında

olanzapinin tercih edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (Littrell ve ark. 2001). Öte yandan şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan hastalarda yapılan 8 haftalık randomize çift kör bir çalışmada risperidon tedavisi kullanan 188 hasta ile olanzapin tedavisi kullanan 189 hastada her iki ilaç psikotik belirtiler üzerinde etkin bulunmuştur (Myers ve ark. 2001).

Şizofreni ve eşlik eden madde kullanım bozukluğu olan hastalarda olanzapinin etkinliğini araştırmak için 12 ay boyunca şizofreni ya da şizoaffektif bozukluk tanısı konulan ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre madde kötü kullanımı/bağımlılığı da olan 30 hastaya olanzapin tedavisi başlanmış ve hastalar izlenmiştir. Hastaların %88.9'unda disfori ve depresyon düzeyinde belirgin iyileşme izlenirken, %77.8'inde negatif belirtilerin ortadan kalktığı, %55.5'inde ise pozitif belirtilerde belirgin gerileme olduğu bildirilmiştir (Littrell ve ark. 2000).

Şizofrenide tedaviye uyumun bozuk olması tekrar hastaneye yatma oranını %37 oranında artırmaktadır (Weiden ve Olfson 1984). Öte yandan rezidüel belirtilerin varlığının da tedaviye uyumsuzluğa neden olabileceği bildirilmektedir (Kane 1997). Olanzapinin kimyasal yapısı, tolerabilite düzeyi, yan etki insidansının az olması şizofreni hastalarında tedaviye uyumu artırıcı özellikler olarak kabul edilebilmektedir.

Olanzapinin şizofrenik hastalarda depresif ve bilişsel belirtileri düzeltme, yaşam kalitesini yükseltme ve relapsı önleme gibi diğer etkinlik ölçütlerinde haloperidole üstün olduğu gösterilmiştir (Marder 1999, Purdon ve ark. 2000). 335 şizofreni hastasında 5-10-15 mg/gün dozlarda kullanılan olanzapinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin 15 mg/gün haloperidol ve plasebonun etkisi ile karşılaştırıldığı 46 haftalık bir çalışmada (Hamilton ve ark. 1998), tedavi başlangıcı, 12 ve 24 haftalarında yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve olanzapin grubunda yaşam kalitesinin özellikle 10-15 mg/gün dozlarda diğer gruplara oranla çok daha fazla pozitif yönde etkilendiği saptanmıştır.

Olanzapinin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkinliği

Olanzapin özellikle negatif belirtiler başta olmak üzere klinik belirtilerde belirgin iyileşmeye neden olarak hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki yaratmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları olanzapinle yapılan akut tedavilerde hem klinisyenlerin gözlem ve ölçümleri, hem de hastaların

bildirimleri sonucunda yaşam kalitesinin arttığını göstermektedir (Reviski ve ark. 1999, Tran ve ark. 2000, Bushnell ve ark. 2001).

Aynı şekilde çok merkezli, çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda olanzapin ve haloperidol tedavisinin yaşam kalitesi üzerindeki etkinliği araştırılmıştır (Tollefson ve ark. 1997). 46 haftalık izlem çalışmasında hem olanzapin hem de haloperidol 5-20 mg/gün doz aralığında kullanılmıştır. Tedavi süresinde yaşam kalitesi puanları olanzapin grubundaki hastalarda %53, haloperidol grubundakilerde ise %42 oranında artış göstermiştir.

Olanzapin ve risperidonun 339 şizofreni ve şizofreniform bozukluk tanısı konulan hastada yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı uluslararası, çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (Tran ve ark. 1997) 10-20 mg/gün olanzapin ve 4-12 mg/gün risperidon tedavisine 28 hafta boyunca devam edilmiş ve olanzapin grubundaki hastaların tedavi süresince yaşam kalitesi puanlarında risperidon grubundakilerden daha fazla artış olduğu bildirilmiştir.

Kronik bir bozukluk olan şizofrenide relapslar sık izlenmektedir. Antipsikotik ilaçlar ile düzenli tedavi görmeyenlerde 3 yıl içinde relaps olacağını bildiren araştırmacılar vardır (Tran ve ark. 2000). Bu nedenle antipsikotik ajanların akut alevlenmelerin yanısıra idame tedavideki etkinlikleri de önemlidir. Plasebo ile 5-15 mg/gün oral olanzapinin 6 haftalık tedavideki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada akut tedaviyi tamamlayan hastalar (tedavi ile BPRS toplam puanında en az %40 azalması olanlar) ek olarak 46 hafta boyunca izlenmişlerdir. Olanzapin tedavisi alan 45 hasta ile plasebo tedavisi alan 13 hasta karşılaştırıldığında plasebo tedavisi alanlarda 1 yıldaki relaps oranı %69.9 olarak saptanırken, standart doz olanzapin tedavisi alanlarda bu oranın %28.6 olduğu saptanmıştır. Kullanılan ortalama olanzapin dozu 12.1 ± 4.9 mg/gün olarak bildirilmiştir (Tran ve ark. 2000).

Olanzapinle haloperidolün idame tedavideki etkinliklerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise (Tran ve ark. 1998) olanzapin tedavisi alan 627 hasta ve haloperidol tedavisi alan 180 hasta incelenmiş ve olanzapin tedavisi alanlarda bir yıldaki relaps oranı %19.7 olarak saptanırken haloperidol grubunda bu oranın %28 olduğu bildirilmiştir. Tedavi süresinde kullanılan ortalama günlük olanzapin ve haloperidol

dozlarının sırasıyla 13.6 ± 5.7 mg/gün ve 13.5 ± 5.5 mg/gün olduğu bildirilmektedir.

Olanzapinin idame tedavideki etkinliğinin risperidonla karşılaştırıldığı uluslararası bir çalışmada (Tran ve ark. 2000) ise yine olanzapin tedavisi kullananlarda idame tedavi döneminde alevlenmelerin risperidon tedavisi alanlardan daha az olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Tüm bu çalışmaların sonucunda;

- Olanzapinin şizofrenideki pozitif belirtiler üzerinde belirgin etkinliği olduğu,
- Haloperidolle karşılaştırıldığında negatif belirtiler üzerinden belirgin olarak daha fazla etki gösterdiği,
- İdame tedavide etkinliğini belirgin olarak devam ettirdiği,
- Yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin üstün olduğu sonucuna varılabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Addonizio G, Alexopoulos GS (1988) Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am J Psychiatry*, 145:869-871.
- Andreasen NC (1995) Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*, 346:477-481.
- Baldwin DS, Montgomery SA (1995) First clinical experience with olanzapine (LY170053): Results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 10:239-244.
- Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W ve ark. (1996) The Olanzapine HGAP Study Group. 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. (1996a) Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol*, 14:111-123.
- Beasley Cm Jr, Hamilton SM, Crawford Am ve ark. (1997) Olanzapine versus haloperidol: Acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7:125-137.
- Breier AF, Wright P, Birkett M ve ark. (2001) Intramuscular olanzapine: dose-related improvement in acutely agitated patients with schizophrenia (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Buckley NA, Sanders P (2000) Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf*, 23:215-228.
- Bushnell D, Patrick C, Martin M ve ark. (2001) The quality-of-life scale (QLS) for schizophrenia: assessment of responsiveness to clinical change (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14:87-96.
- Carlsson A (1995) Neurocircuits and neurotransmitter interactions in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 10:21-28.
- Citrome LL, Valavka J, Czobor P ve ark. (2001) Atypical antipsychotics and hostility in schizophrenia: A double-blind study (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Corbett R, Camacho F, Woods AT ve ark. (1995) Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*, 120: 67-74.
- Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M ve ark. (2002) The schizophrenia prodrome: early treatment findings (abstract). 155th Annual Meeting of APA.
- Davis JM, Chen N (2001) The effects of olanzapine on the 5 dimension of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American and international trials. *J Clin Psychiatry*, 62: 757-771.
- Dossenbach M, Bitter I, Slabber M, ve ark. (2000) Olanzapine versus clozapine in patients nonresponsive or intolerant to standart acceptable treatment for schizophrenia. 153th Annual Meeting of APA.
- Emsley RA, McCreadie RG, Livingstone M ve ark. (1995) Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder: A double-blind multicenter study (abstract). *J Eur Neuropsychopharmacol*, 5:350.
- Ferenc M, Dossenbach M, Jakovljevic M ve ark. (2000) Predictive value of early anti-anxiety effect on the acute antipsychotic outcome: A comparison of fluphenazine and olanzapine (abstract). 153th Annual Meeting of APA.
- Gerlach J, Peacock L (1995) New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 3):39-48.
- Gerlach J (1991) New antipsychotics: Classification, efficacy and adverse effects. *Schizophr Bull*, 17:298-309.
- 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. *Neuropsychopharmacol*, 18:41-49.
- Harvey PD (2000) Cognitive effects of risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (abstract). 153th Annual Meeting of APA.
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell D ve ark. (1992) Anamalous lateral sulcus assymetry and cognitive function in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18:257-272.
- Jeste DV, Madhusoodanan S, Barak F ve ark. (2001) Risperidone versus olanzapine in elderly patients with schizophrenia (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Kane JM (1997) What can we achieve by implementing a compliance-improvement program? *Int Clin Psychopharmacol*, 12(Suppl 1):43-46.

- Karagianis JL, Dawe IC, Thakur A ve ark. (2001) Rapid tranquilisation with olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 2):12-15.
- Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR ve ark. (2001) Effective resolution with olanzapine of acute presentation of behavioral agitation and positive psychotic symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 2):17-20.
- Kinon BJ, Milton Dr, Hill AL (2001a) Efficacy of Zyprexa Zidis treatment of acutely ill, noncompliant schizophrenia patients. 154th Annual Meeting of APA.
- Labelle A, Bourget D, Boulay LJ ve ark. (2001) Switching patients with schizophrenia from injectables to olanzapine (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Lieberman JA (1993) Understanding the mechanism of atypical antipsychotic drugs: A review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry*, 163(Suppl 22): 7-18.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM ve ark. (2002) Olanzapine for social cognition in patients with schizophrenia (abstract). 155th Annual Meeting of APA.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM ve ark. (2001) The effect of olanzapine on anxiety among patients with schizophrenia (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD ve ark. (2000) Olanzapine treatment of patients with schizophrenia and comorbid substance abuse (abstract). 153th Annual Meeting of APA.
- Marciniak M, Edell WS, Namjoshi M ve ark. (2002) Olanzapine versus risperidone: A comparison of hospital length of stay in adult inpatients with schizophrenia (abstract). 155th Annual Meeting of APA.
- Marder SR (1996) Pharmacologic treatment strategies in acute schizophrenia. *Int Clin J Psychopharmacol*, 11(Suppl 2): 29-34.
- Marder SR (1999) Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophr Res Suppl*, 35:87-92.
- Mason AS, Granacher RP (1976) Basic principles of rapid neuroleptization. *Dis Nerv Syst*, 37:547-551.
- McGlashan TH (1998) A selective review of recent North American long-term follow-up studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14:515-542.
- Meehan KM, David SR, Taylor CC ve ark. (2000) Change in positive symptoms with olanzapine in comparison with other antipsychotic agents. Congress of Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum (CINP), July 9-13, Belgium.
- Myers JE, Mahmoud RA, Berry SA ve ark. (2001) Risperidone versus olanzapine for the treatment of mood symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. 154th Annual Meeting of APA.
- Nopoulos P, Flashman L, Flaum M ve ark. (1994) Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 14:29-37.
- Purdon SE, Jones BDW, Stip E ve ark. (2000) Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry*, 57:249-258.
- Purdon SE (2000a) Treatment of cognitive deficits in schizophrenia with antipsychotic drugs (abstract). 153th Annual Meeting of APA.
- Purdon SE, Lit W, Labelle A ve ark. (1994) Risperidone treatment of pervasive developmental disorders. *Can J Psychiatry*, 30:6-11.
- Revicki DA, Genduso L, Hamilton S ve ark. (1999) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of randomized clinical trial. *Qual Life Res*, 8:417-426.
- Robinson DG, Lieberman JA, Sheitman B ve ark. (1997) Pilot study of atypical antipsychotic agents in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 24:196.
- Roth BL, Craigo CS, Choudhary MS ve ark. (1994) Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 268:1403-1410.
- Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W ve ark. (1996) Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124:57-73.
- Simpson GM, O'Sullivan RL, Siu C (2001) Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: results of a double-blind trial (abstract). 154th Annual Meeting of APA.
- Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV ve ark. (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 4:457-465.
- 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.
- Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD ve ark. (1998) Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry*, 172:499-505.
- Tran PV, Sutton VK, Beasley CM ve ark. Efficacy of olanzapine: A review. Olanzapine (Zyprexa®): A Novel Antipsychotic. Pierre V Tran, Frank P Bymaster, Nick Tye, John M Herrera, Alan Breier, Gary D Tollefson (Ed). Chapter 21. Lippincott Williams ve Wilkins Healthcare, Philadelphia.
- Tupin JP (1985) Focal neuroleptization: An approach to optimal dosing for initial and continuing therapy. *J Clin Psychopharmacol*, 5(Suppl 3):15-21.
- Weiden PJ, Olfson M (1995) Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21:419-429.
- Woods SW, Zipursky RB, Perkins DO ve ark. (2002) Olanzapine versus placebo for prodromal symptoms (abstract). 155th Annual Meeting of APA.
- Wright P, Birkett M, David SR ve ark. (2001) Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158:1149-1151.
- Wright P, Jewell H, Mitchell M ve ark. (1999a) A preliminary study of the safety, efficacy and pharmacokinetics of intra-

muscular (IM) olanzapine in patients with acute nonorganic psychosis (abstract). *Schizophr Res*, 36:318.

Wright P, Kiesler G, Mitchell M ve ark. (1999b) Safety and efficacy of intramuscular (IM) olanzapine in patients with acute nonorganic psychosis (abstract). *Schizophr Res*, 36:318.

Wright P, Birkett MA, Ferchland I ve ark. (2000) A double-blind

study of intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenic patients (abstract). *Eur Neuropsychopharmacol*, 10(Suppl 3):304.

Wyatt RJ (1991) Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 17:325-351.