

---

# Mani Tedavisinde Olanzapin

Doç. Dr. E. Timuçin ORAL\*

Bugüne kadar, duygudurum bozukluğunda hiçbir etiyolojik açıklama tam olarak bozukluğun nedenini ortaya koyabilmiş değildir. Yine de günümüz psikofarmakolojisi hemen tamamen monoaminerjik sistemi temel almaktadır. Koruyucu tedavide artık yeri tartışılmaz biçimde belirlenmiş ve fakat yetemediği durumlar için seçenekler üretilmekte olan lityumun yanısıra, akut mani ya da depresyonun tedavisinde antipsikotikler, her tür antidepresif ve benzodiazepinler de tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Mani hızlı başlangıçlı, akut ve şiddetli seyirli olabilen bir tablodur; kural olmasa da psikotik özellikler tabloya sıklıkla eşlik ederler. Maninin en gürültülü görünen, en çok göze batan kısmı olan şiddeti, belki de en kolay kontrol altına alınabilen kısımdır. Meslekten olmayan, hatta meslekten olup da psikiyatride uzaktan bakan pek çok kişinin ürktüğü, çekindiği bu tablo genellikle uyku ve sedasyonun sağlanmasıyla çabucak azalır. Hatta hastalığın en erken belirtilerinden birini oluşturan uyku bozukluğuna yönelik önlemler alındığında, hastalık tablosunun ortaya çıkmadan bastırılması bile söz konusu olabilmektedir. Antipsikotikler aslında duygudurum bozukluklarının tedavisinde, maninin akut döneminde veya depresyonun psikotik özellikleri varsa, hastalığı hızla kontrol altına alabildikleri ve enjeksiyon yoluyla uygulanabildikleri için tercih edilmektedirler. Öte yandan, bu

ilaçlardan özellikle klasik olanlar, hızlı ve kolay uygulanabilirlikleri yanında, ekstrapiramidal yan etkileri, depresojenik özellikleri ve lityumla birlikte kullanıldıklarında nörotoksisite gözlenmesi gibi dezavantajlara da sahiptir (Goodwin ve ark. 1994). Lityumun babası sayılan Mogens Schou, burada kullanılan antipsikotik dozunun yüksekliğinin önemli rol oynadığını söylemekte ve manide kullanılan antipsikotik dozlarının şizofrenide kullanılan dozlara kıyasla çok yüksek olduğuna dikkat çekmeye çalışmaktadır. Akut dönemde antipsikotikler ile tedavi edilen hastaların bir yılın sonunda günde ortalama 634 mg klorpromazin ya da eşdeğeri ilaç kullandıkları bildirilmiştir (Zarate 2000). Yani, duygudurum bozuklukları tedavisinin çeşitli evrelerinde, özellikle de akut manide antipsikotik kullanım vardır ve sadece psikotik belirtilerin varlığı ile ilişkili değildir. Olgu bildirimlerinde ilginç olan özellik daha önce uzun süre klasik antipsikotik kullanan süregen psikotik hastaların manik kayma gösterdiklerinin görülmesidir. Fakat bu olguların aslında psikotik olduklarına dikkat edilirse, belki de asıl hastalığın alevlenmesi söz konusu olmaktadır. Alevlenme dışında uzun süreli dopamin blokajı sonrası reseptör duyarlılığında artış nedeniyle 5-HT<sub>2</sub> blokajı sonucu dopamin salınımına neden olan yeni ilaçların manik belirtilere yol açması da bir başka olasılıktır (Ceylan ve Oral 2001). O halde bu noktada karar verilmesi gereken, hastaya zarar vermeyecek ve olabilecek en ideal ilacın seçilmesidir. Böyle bir ilacın var olup olmadığına bakmadan önce, duygudurum bozukluğu tedavisinde ideal olacak

---

\* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

antipsikotiğin hangi özelliklere sahip olması gerektiğine bir bakalım:

- a) Psikotik ve manik belirtilere iyi gelen,
- b) Tedavi uyumunu bozacak düzeyde anlık veya kalıcı yan etki yapmayan,
- c) Diğer ilaçlarla, özellikle de duygudurum dengeleyicilerle etkileşimi olmayan bir ilaç hemen tüm gereksinimlerimizi karşılayabilir gibi gözükmektedir.

Böyle bir ilaç var mıdır sorusunun yanıtı ise ancak zamanla verilebilecektir, çünkü elimizde var olan ilaçların tümü yukarıda söz edilen koşullar açısından çiftkör, plasebo kontrollü çalışmalarla sınanmış değildir.

Bilindiği gibi, antipsikotik ilaçların tedavi edici etkileri merkezi dopaminerjik reseptörlerin bloke edilmesiyle ortaya çıkar ve yine bilindiği gibi, aynı etkiyle ekstrapiramidal yan etkiler de oluşmaktadır. İlk kez, motor yan etkilere yol açmadan antipsikotik etkinlik gösteren klozapinin bulunmasıyla antipsikotik tedavi tarihinde belki de yeni bir dönem başlamış oldu. Klozapinin dopamin (D) 1, 2 ve 4 reseptörleri ile serotonin (5-HT) 2, histamin (H) 1, ve alfa-1 adrenerjik ( $\alpha$ ) reseptörlere bağlanmakta, bir de antikolinergik aktivite taşımaktadır. Bununla birlikte sebep olduğu agranülositoz ve epilepsi eşliğini düşürücü yan etkisi onun çığır açan tedavi edici etkisi nedeniyle temkinli kullanılmasının yanında başka bazı moleküllerin de geliştirilmesine neden oldu (Moore ve ark. 1994). Olanzapin, ketiyapin, risperidon, zotepin, sertindol, remoksipirid, aripiprazol bu arayışın ürünleri olarak gündeme gelmişlerdir. Bunlar arasında olanzapin, klozapine benzer biçimde, muskarinik reseptörlere ve ayrıca  $\alpha$ -1 adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine yüksek ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlere düşük afiniteyle bağlanır. Öte yandan, klozapinden farklı olarak ama haloperidole benzer biçimde  $\alpha$ -2 adrenerjik reseptörlere afinitesi düşüktür (Bymaster 1997). Ayrıca, glutamat, opiat, gama-amino bütirik asit (GABA) A, ve benzodiazepin reseptörlerine de düşük düzeyde afinitesi gösterilmiştir (Fulton ve Goa 1997, Bymaster ve ark. 1996). Klasik antipsikotiklerin aksine olanzapinin prolaktin seviyesi üzerinde minimal etkisi vardır. Olanzapin prolaktin düzeyleri üzerinde doza bağlı bir artışa yol açmakta ancak bu etki hafif ve geçici olmaktadır. 6 haftalık tedavi sonrasında 2.5 ile 17.5 mg/gün arasında olanzapin kullanan hastalardaki ortalama prolaktin düzeyleri, plasebo grubundakilerle aynı ve haloperidolden belirgin olarak az bulunmuştur.

Olanzapin metabolizmasının CYP1A2 ve CYP2D6 tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Çeşitli ilaçlarla birarada kullanımı olanzapinin farmakokinetiğini değiştirmemektedir ve lityum ile bir arada kullanılmasıyla da belirgin herhangi bir etkileşim gösterilmemiştir (Demirkıran 1999).

Şu anda, akut maninin tedavisinde 3 ilaç, lityum, valproat ve olanzapin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bulunmaktadır. Bunlar arasında koruyucu tedavi için onayı olan ise yalnızca lityumdur. Klozapinin, daha eski ve klinisyenlerce etkinliği iyi bilinen bir ilaç olmasına rağmen, akut mani tedavisinde kullanımı için onayı yoktur. Fakat onunla akut mani tedavisinde yapılmış bir randomize, kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada da hastaneye yatırılarak tedavi edilen 30 hastaya klozapin (ortalama 166 mg/gün) veya klorpromazin (ortalama 310 mg/gün) 3 hafta süreyle rastgele yöntemle verilmiştir. Klozapin grubu 2 hafta içinde manik belirtilerde önemli gerilemeler göstermiş olmasına karşın, çalışma sonunda aralarında büyük bir farklılık saptanmamıştır. Bugüne kadar risperidon, ziprasidon ve ketiyapin ile akut manide yapılmış plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Her üç ilaçla da halen sürmekte olan çalışmaların sonuçlarının alınmasıyla duygudurum bozukluklarının akut ve koruyucu dönem tedavileri alanında daha çok sayıda klinik veri elde edilebilecektir (McElroy ve ark. 1991, Barbini ve ark. 1997). Olanzapin ise 2 plasebo kontrollü monoterapi ve 1 plasebo kontrollü ek tedavi çalışmasında kullanılmıştır. İlk plasebo kontrollü çalışmada Tohen ve arkadaşları 139 akut bipolar manik ya da karma episod hastasında 10 mg ile başlamak koşuluyla, 5-20 mg/gün olanzapin veya plaseboyu 3 hafta süreyle kullanmışlardır. Plasebo kullananlara kıyasla olanzapin kullanan hastaların mani, psikoz ve genel değerlendirme puanları anlamlı derecede yükselmiştir. Burada dikkati çeken nokta mani belirtilerindeki gerilemenin çalışmanın üçüncü haftasına kadar gözlenmiyor olmasıdır (Tohen ve ark. 1999). Tohen ve arkadaşları ikinci çalışmalarında, daha yüksek bir olanzapin dozu ile çalışmaya başlamışlar (15 mg/gün) ve olanzapinin daha ilk haftanın sonunda plaseboya kıyasla üstün olduğunu göstermişlerdir. İlk çalışmada olduğu gibi burada da olanzapin, çalışma sonunda gerek yanıt gerekse remisyona girme açısından plaseboya üstün bulunmuştur (Tohen ve ark. 2000). Bir başka çalışmada da Tohen ve arkadaşları olanzapin veya plaseboyu lityum ya da valproat tedavisine eklemişler ve 2 hafta süreyle akut mani tedavisinde

kullanmışlardır. Olanzapin burada da manik ve karma belirtilerin tedavisinde plaseboya üstün bulunmuştur (Tohen ve ark. 2000). Berk ve arkadaşları da hastaneye yatırılarak tedavi edilen 30 akut manik hastaya 4 hafta süreyle 10 mg/gün olanzapin veya 800 mg/gün (ortalama 0.7 mEq/L kan düzeyi hedeflenerek) lityum vermişler ve iki grup arasında istatistiksel farklılık saptamamışlardır. Çalışma sonunda olanzapinle tedavi edilen hastalar, hastalığın global şiddetinde lityuma kıyasla daha fazla düzelme göstermişlerdir (Berk ve ark. 1999). Doğrudan akut mani ile ilişkisi olmasa da bu konuda fikir verebilecek bir başka çalışma da şizoaffektif bozukluğu olan toplam 300 hastanın verilerinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilmiştir. Olanzapin (5-20 mg/gün) kullanan grupta, şizoaffektif bozukluk ve şizoaffektif bozukluk-bipolar alt-tipinde, BPRS total, PANSS total, PANSS negatif, CGI şiddet ve MADRS total skorlarında haloperidol (5-20 mg/gün) grubuna göre belirgin olarak daha fazla düzelme olduğu belirtilmiştir (Demirkıran 1999).

İkiuçlu bozukluğun 1990 yılında dünya genelinde yeti yitimi oluşturması açısından altıncı sırada geldiği ifade edilmektedir (Keck 2000). Bu hastalığın tedavisindeki en kayda değer gelişmeler akut maninin farmakolojik tedavisine ilişkin olanlardır. Öte yandan, koruyucu ya da duygudurum dengeleyici olarak adlandırılan ilaçların aslında antimanik olmaları da gelişmeleri yalnız akut mani ile sınırlanamamaktadır. İki ana grup yani, atipik antipsikotikler ve yeni antiepileptikler bu alanda söz sahibidir. Böyle bir durumda ilaçtan beklenen hızlı etki, iyi tolere edilebilmesi, maninin tüm belirtilerine etki etmesi ve hastalığın yinelemesini önlemesidir. Bir antipsikotik duygudurum dengeleyici ile akut mani tedavisi sırasında kombine edildiğinde, atak tamamlandıktan sonra antipsikotik ne zaman ve nasıl kesilmesi gerektiği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Son yıllarda akut tedavide etkili olan ilaçların koruyucu tedavideki etkinlikleri de açıklık kazanmaktadır. Özellikle de yeni antipsikotiklerin koruyucu tedavideki yerlerine ilişkin pek çok olgu bildirim, çalışma ya da gözlem mevcuttur. İkiuçlu hastaların yaklaşık %70'inin hastaneden çıkışından altı ay sonra da antipsikotik kullanmaya devam ettikleri iddia edilirken, bu hastaların hastalıklarının herhangi bir döneminde antipsikotikle izlenmelerinin %73 oranında gerçekleştiğini ve yaklaşık üçte birinin lityumla birlikte ya da tek başına antipsikotikle korundukları gösterilmiştir

(Sernyak ve ark. 1994). Nitekim, çok sayıda iki uçlu bozukluk hastasının akut ve koruyucu dönemde tedavi edildiği Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Ayaktan Tedavi Ünitesi'nde çalışan meslektaşlarımızın da ortak gözlemleri, akut dönemde başlanılan bazı antipsikotik ajanların koruyucu dönemde de kesilemediği şeklindedir (Ceylan ve Oral 2001). Özellikle klasik antipsikotiklerin ikiuçlu bozukluk tedavisinde koruyucu olarak kullanılmaları sık görülen bir uygulamadır. Öte yandan, bu ilaçların ikiuçlu hastalarda daha kolay geç diskineziye sebep oldukları da gözlemlenen bir başka gerçektir. Prien ve Potter Amerikan Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün (NIMH) 1990'lara kadar olan çalışmalarında lityum ve antipsikotiklerin birlikte kullanımlarının en sık kullanılan koruyucu tedavi protokolü olduğunu bildirmişlerdir. Klasik antipsikotiklerin hastalığın atipik seyri, kan düzeyi takibi olmaması, ucuzluğu, olanak yetersizliği ve gelişmelerin iyi izlenmemesi nedeniyle sık kullanıldıkları düşünülmektedir. Çoğu klinisyen duygudurum dengeleyici ile monoterapi hedeflemesine karşın tedavi başarısız olduğunda antipsikotikleri de kolayca eklemektedir. Örneğin; Robert Post'a göre "ikiuçlu bozukluk zaten tek bir ajanla tedavi edilemeyecek bir bozukluktur". Post'a göre aslında, atipik antipsikotikler de hücre içinde duygudurum dengeleyicilerine benzer değişiklikler yapmaktadır (Post 2000). Örneğin klozapinin akut psikotik özellikler ile giden manideki etkinliği lityuma yanıt verme oranlarına oldukça yakın bulunmuştur (Lenox ve Manji 1998). Elbette yeni ilaçların tamamı ile aynı derecede etkinlik bildirim ve bilgi birikimi sağlanabilmiş değildir. Örneğin yalnızca üç ilacın etkinliğini birbirleriyle karşılaştıran Sachs ve arkadaşları (1998), iki uçlu bozukluk tedavisinde risperidon, klozapin ve olanzapinin 12 hafta sonunda tedaviye yanıt açısından farklılık göstermediğini bildirmiştir. Nihayet, Olanzapinin üç haftalık tedavi sonunda plasebonun iki katı etkili olduğunun gösterilmesiyle başlayan süreç 1999 yılı sonunda onun akut mani tedavisinde kullanılabileceğine Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayının gelmesiyle noktalanmıştır. Daha önceki tedavilere yanıt vermeyen dirençli iki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında duygudurum dengeleyicilerine ek olarak olanzapin verildiğinde hastaların üçte ikisinin tedaviye yanıt verdiği gösterilmiştir (McElroy ve ark. 1998).

Geçmişte bazı yazarlar depo antipsikotiklerin iki uçlu bozukluğun koruyucu tedavisindeki etkinliğinden de söz etmişlerdir (Alhfors ve ark. 1981). Uzun etkili

ajanlar ilaç uyumunu kolaylaştırdıkları için daha çok tercih edilecekleri beklenebilir. Nitekim bir çalışmada, depo antipsikotik kullanan kişilerde hastalığın anlamlı ölçüde az nüks ettiği, hastanede geçen zamanın da kısaldığı bildirilmiştir (Littlejohn ve ark. 1994). Bu en azından bazı hastalar için, koruyucu amaçla depo antipsikotik kullanımının mümkün olabileceğini göstermektedir. Fakat, klasik antipsikotiklerin geç diskinezi gibi ciddi yan etkilerinin olduğu düşünüldüğünde, bir depo antipsikotik için geri dönüşü de olmayan çok daha ciddi yan etkilere sebep olabileceğinin epeyce yüksek olabileceğini akla getirmemiz gerekir. Sonuç olarak, eğer mutlak bir antipsikotik kullanılacaksa, yan etkileri en az olan bir ajanın kullanılması uygun olacaktır. Son yıllara kadar, atipik antipsikotiklerin ikiüçlü bozuklukta koruyucu olarak kullanılması daha çok dirençli olgularla sınırlı kalmıştır. Bir yandan da, yalnızca yan etkilerinin az olması değil, intihar riskini azalttığı iddiaları da ilgi çekmektedir. Klozapinle yapılan iki yıllık izleme iki uçlu hastaların yaklaşık %80'inin iki yıllık bir sürenin sonunda tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermiştir (Suppes ve ark. 1999). Üstelik bu oran şizoaffektif ve şizofren hastalarda çok daha düşüktür. Lityum, valproat, karbamazepin, nöroleptikler, EKT ve bunların kombinasyonları ile sonuç alınamamış ya da geç diskinezi oluşmuş dirençli duygudurum bozuk-

luğu hastalarında da klozapin verildiğinde ilk yılın sonunda yeni bir atak geçirmediği gözlenmiştir. Sürekli yinelemelerle seyreden bir iki uçlu bozukluk hastasında da, lityum ve depo antipsikotikler de dahil olmak üzere pek çok tedaviyle yanıt alınamamış, son olarak günde 25 mg klozapin eklenmesiyle düzelme sağlanabilmiştir. Düzelme oluştuktan sonra klozapin kesildiğinde hastalık belirtilerinin yinelediği görülmüştür (Puri ve ark. 1995). Son yıllarda yaygın kullanılan atipik antipsikotiklerin akut mani tedavisi yanı sıra psikotik özellikli depresyon tedavisinde de kullanıldıkları, koruyucu tedavideki etkinliklerinin ise henüz tam bilinmediği söylenebilir. Mani tedavisi için endikasyonu olan olanzapin "duygudurum dengeleyici" endikasyonuna en yakın adaylardan birisidir. Diğer uluslararası merkezlerle birlikte ülkemizde de bizim sürdürmekte olduğumuz bir çalışmada, lityum ile olanzapin çift kör yöntemle ikiüçlü bozukluk önleme tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışma henüz devam ettiği için iki ilaç arasında profilaktik anlamda bir farklılık olup olmadığı henüz netleşmiş değildir. Fakat, lityuma kıyasla bir antipsikotik duygudurum dengeleyici olarak önerilmesi bile önemli bir aşamadır. Bu açıdan bakıldığında, Olanzapinin antimanik özelliğinin yanında duygudurum dengeleyici olarak kullanılabilmesine ilişkin verilerin hızla arttığını söylemek sanırım yanlış olmayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- Alhfors UG, Baastrupp PC, Dencker SJ (1981) Flupenthixol decanoate in recurrent manic depressive illness: A comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand*, 64:226-237.
- Barbini B, Scherillo F, Benedetti F ve ark. (1997) Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:109-112.
- Berk M, Ichim L, Brook S (1999) Olanzapine compared to lithium in mania: A double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:339-343.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14:87-96.
- Bymaster FP (1997) In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 10-12.
- Ceylan ME, Oral ET (2001) Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 4. Cilt, Duygudurum Bozuklukları, İstanbul.
- Demirkıran S (1999) Olanzapin: Farmakodinamik, farmakokinetik, etkinlik ve güvenilirliği. *3P Dergisi Özel Sayı*.
- Fulton B, Goa KL (1997) Olanzapine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of Schizophrenia and related psychoses. *Drugs*, 53:281-298.
- Goodwin ve ark. (1994) American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, (Suppl 151).
- Keck PE (2000) Treatment advances in bipolar disorder-making up for lost time. *Biol Psychiatry*, 48:430-432.
- Lenox RH, Manji HK (1998) Lithium, American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. CB Nemeroff, AF Schatzberg (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s.379-429.
- Littlejohn R, Leslie F, Cookson J (1994) Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*, 165:827-829.
- McElroy SL, Dessain EC, Pope HG ve ark. (1991) Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 52:411-414.
- McElroy SL, Frye M, Denicoff K ve ark. (1998) Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*, 49:119-122.

Moore NA, Tupper DE, Hotten TM (1994) Olanzapine. *Drugs of the Future*, 19:114-117.

Post RM (2000) Mood disorders, treatment of bipolar disorder. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. Benjamin Sadock & Virginia Sadock (Ed), 7. Baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, s.1385-1431.

Puri BK, Taylor DG, Alcock ME (1995) Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Clin Pract*, 49:333-334.

Sachs GS, Guille C, Demopoulos C ve ark. (1998) Atypical antipsychotics: Use in a bipolar disorder clinic. *CINP*, Glasgow.

Sernyak MJ, Griffirn RA, Johnson RM ve ark. (1994) Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. *Am J Psychiatry*, 151:133-135.

Suppes T, Webb A, Paul B ve ark. (1999) Clinical outcome in a

randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, 156:1164-1169.

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL ve ark. (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 57:841-849.

Tohen M, Jacobs TG, Meyers TM ve ark. (2000) Efficacy of olanzapine combined with mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Program and abstracts of the 153rd Annual American Psychiatric Association Meeting; May 13-18, Chicago, Illinois. Abstract.

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL ve ark. (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*, 156:702-709.

Zarate CA (2000) Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. *J Clin Psychiatry*, (Suppl 61);8:52-61.