

Olanzapin: Yeni "Atipik" Antipsikotik

Uzm. Dr. E. Cüneyt EYREN¹

ÖZET

Kimyasal yapısı klozapine çok benzeyen olanzapin, güçlü etkili yeni bir atipik antipsikotik ajandır. Thienobenzodiazepin grubundan olan olanzapinin D2 reseptörüne göre 5-HT₂ reseptörüne bağlanma afinitesi daha fazladır ve mezolimbik seçiciliği vardır. Çalışmaların sonuçları, olanzapinin şizofreninin pozitif semptomları üzerine haloperidol kadar etkili olduğunu, negatif semptomların tedavisinde ise haloperidolden daha etkili olduğunu göstermektedir. Hematolojik yan etkisi gözlenmeyen ve haloperidole göre EPS riski düşük olan olanzapinle genel klinik tecrübeler, iyi tolere edildiği şeklindedir. Bu yazıda, olanzapinin farmakolojik özellikleri, klinik etkinliği ve yan etkileri kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Olanzapin, Atipik Antipsikotik
Kl.Psikofarmakol.Bül.8:2 (74-80), 1998

SUMMARY

OLANZAPINE: A NEW "ATYPICAL" ANTIPSYCHOTIC

Olanzapine is a new "atypical" whose chemical structure is similar to clozapine. Olanzapine, which belongs to the thienobenzodiazepine class, has a greater binding affinity for 5-HT₂ compared to D2 receptors and has a mesolimbic selectivity. Results shows that olanzapine is as effective as haloperidol for positive symptoms and more effective than haloperidol for the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. The overall clinical experience with olanzapin, which has no hematologic side effect and low risk for EPS than haloperidol, has been one of high tolerability. In this article, the pharmacological properties, clinical efficacy and side effects of olanzapine is briefly reviewed.

Key Words: Olanzapine, Atypical antipsychotic.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (74-80), 1998

Klasik antipsikotiklerin negatif semptomlar üzerindeki etkilerinin yetersiz olması ve bu ilaçlarla tedaviye dirençli olguların bulunmasının yanı sıra, bu ilaçların EPS ve geç diskinezi gibi yaşamı kısıtlayıcı ve tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyen yan etkilerinin sıklıkla ortaya çıkması, araştırmacıları yeni arayışlar içine sokarak atipik antipsikotiklerin keşfine yol açmıştır. Atipik antipsikotikleri tanımlayan klinik özellikler şunlardır:

1. Şizofreninin psikotik semptomlarına karşı etkilerinin olması gerekir.
2. Daha önce konvansiyonel antipsikotiklere cevap vermeyen hastaların pozitif semptomlarına karşı, birincil ve/veya ikincil negatif semptomlara karşı etkinlik göstermeleri veya şizofrenik hastanın düşünme ve fonksiyon görme yetisini bozan nörokognitif yetersizliklerin iyileşmesini sağlamaları gerekir.
3. Ekstrapiramidal belirliler (EPS) (parkinsonizm, akut distoni veya akatizi) veya tardiv diskinezi ortaya çıkarmamalı ya da çok az çıkarmalıdır.

4. Prolaktin seviyesini, oligomenore veya galaktore gibi endokrin yan etkilerle sonuçlanacak düzeyde yükseltmemelidirler (1).

Her atipik antipsikotik bu istenen klinik özelliklerin tümünü göstermemektedir. Tedaviye dirençli şizofreniklerin %30 ila %60'ında etkili olan klozapinin dozla artan epilepsi ve sık takip gerektiren, yaşamı tehdit edici hematotoksisite riskleri, klozapin kullanımını kısıtlamaktadır (2).

Bu yazıda, kimyasal yapı ve etki mekanizması açısından klozapine benzeyen, yeni bir atipik antipsikotik olan olanzapin gözden geçirilmiştir.

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Olanzapin, thienobenzodiazepin (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-thieno(2,3-B) (1,5(benzo-diazepin) grubundan, güçlü etkili, yeni "atipik" antipsikotik ajandır (3). Olanzapinin 5 ila 20mg/gün doz aralığında kullanımı, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanarak, Ekim 1996'da kullanıma girmiştir (4). Yapısal olarak klozapine

benzeyen olanzapin (5), halkalarından birinde klor atomu olmayışı ve diğer bir halkasında sülfid bağı ve metil grubu olması ile klozapinden farklılık gösterir (6).

Olanzapinin çeşitli monoamin reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. In vitro reseptör bağlanma çalışmaları olanzapinin dopamin (D4,D3,D1,D2), serotonin (5-HT2A/C, 5-HT3, 5-HT6), muskarinik (özellikle m1), histamin H1, ve α 1-adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (5,7,8,9). Olanzapin klozapine göre biraz daha fazla D2, biraz daha az 5-HT2 reseptör afinitesi ve daha düşük (α 2 adrenerjik) reseptör afinitesi göstermektedir (10).

Hem 5-HT2A hemde D2 reseptörlerine güçlü bağlanmakla beraber, 5-HT2A reseptörüne yaklaşık 3:1 oranında daha güçlü bağlanmaktadır (5,7,8). Bir PET (Positron Emission Tomography) çalışmasında, tek doz oral (10mg) olanzapin verilen sağlıklı gönüllülerde, olanzapinin dopamin D2 reseptörüne göre yüksek 5-HT2A reseptör tutulumu oluşturduğu gösterilmiştir (11). Nöroendokrin çalışmalar, olanzapinin hem serotonin (5-HT) antagonisti (quipazin'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) ve hemde DA antagonisti (pergolid'e bağlı kortikosteron yükselmesini bloke eder) olduğunu, fakat klozapine benzer şekilde 5-HT tarafından yönlendirilen cevabi antagonize etmede daha güçlü olduğunu göstermektedir (8,12). Ayrıca, olanzapinin D2 reseptörlerine göre D4 reseptörlerine daha fazla afinitesi vardır (9).

Ek olarak, şizofrenik hastalarda SPET (Single Photon Emission Tomography) görüntüleme çalışması, olanzapine cevap veren hastalarda striatal D2 reseptörü tutulumunun, tipik antipsikotiklere ve risperidona cevap veren hastalara göre düşük olurken, klozapine cevap veren hastalarla kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir (13).

Nörokimyasal olarak akut olanzapin alınması, fare nükleus accumbensinde DA metaboliti 3-4-dihidroksi-fenilasetik asid (DOPAC) ve fare hipotalamusunda noradrenerjik metaboliti 3-metoksi-4-dihidroksifenilglikol (MHPG-SO4) seviyesini yükseltir (7). Olanzapin verilen farelerde ventral tegmental bölgedeki dopamin nöron aktifleşmesinde azalma olduğu gösterilmiştir (14). Klozapine benzer şekilde, olanzapin NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptörlerinde, antagonistler tarafından oluşturulan ve sosyal izolasyon gibi şizofreninin negatif semptomlarına model olabilecek değişiklikleri eski haline dönüştürür (15).

Elektrofizyolojik çalışmalar, akut olanzapinin alımının, nigrostriatal (A9) dopamin hücrelerini et-

kilemezken, mezolimbik (A10) spontan aktif dopamin hücre sayısında artmaya neden olduğunu göstermiştir. Kronik alımda spontan aktif A10 dopamin hücre sayısında azalma meydana gelirken, A9 dopamin hücrelerinde bu değişiklik gözlenmemiştir. Akut ve kronik olanzapin alımının A9'a göre A10 dopamin hücreleri üzerine seçici etkisi vardır ve bu tür akut ve kronik etkiler klozapinkilere benzemektedir (7,16).

Hayvanlarda yapılan davranışsal farmakolojik çalışma sonuçları reseptör afinite profiliyle uyumludur ve atipik antipsikotik aktiviteyi gösterirler. Olanzapin, hem apomorfine bağlı tırmanma davranışını, hemde daha güçlü olarak 5-hidroksitriptofana (5-HTP) bağlı kafa seyirmesini, doza bağlı olarak bloke eder. Bu in vivo bulgular, daha güçlü 5-HT olmak üzere, olanzapinin 5-HT ve DA antagonizmini göstermektedir. Olanzapinin oksotremorine bağlı tremoru doza bağlı olarak in vivo bloke etmesi, ayrıca kolinerjik antagonizmi göstermektedir (7,8).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Montgomery ve ark. (1992) yaptığı bir açık çalışma, olanzapinin 5 ila 20 mg/gün doz aralığında, şizofreninin hem pozitif hemde negatif semptomlarına karşı belirgin antipsikotik aktivitesi olduğunu göstermiştir. EPS belirtilerinin minimal düzeyde gözlemlendiği bu çalışmada, bakılan son değerlerde prolaktin konsantrasyonu hiçbir hastada (n=10) tedavi öncesi seviyenin üstüne çıkmamıştır (7).

Baldwin ve ark.(1995) bir açık çalışmalarında, 10 hastada 5 ya da 10 mg/gün olanzapin uygulanmasından 4 hafta sonra, EPS için Simpson-Angus Skalası, Barnes Akatizi Skalası ve Anormal İstemsiz Hareket Skalası değerlerinde düşme olduğunu bulmuşlardır (17).

Olanzapinin klinik etkisini ve yan etkilerini değerlendiren 4 önemli çalışma vardır. Akut fazı 6 hafta süren bu 4 çalışmanın birincisi dışındakilerde, ayrıca olanzapinin uzun dönemli etkisinde araştırılmıştır (18).

1.Çalışma: Beasley ve ark. (1996), hastanede yatan 152 şizofrenik hastayı kapsayan, randomize, çift-kör plasebo-kontrollü çalışmalarında, 1mg/gün ve 10 mg/gün olanzapin dozlarını plasebo ile karşılaştırmışlardır. 1mg/gün olanzapin alan grupta etkinlik ölçümlerinin herhangi birinde plaseboya göre anlamlı düzelme gözlenmezken, 10mg/gün olanzapin alan grubun toplam BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale-Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale-Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) toplam, pozitif

ve negatif değerlerinde düzelmenin, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (19).

2. Çalışma: Beasley ve ark. (1996), randomize, aktif kontrollü ve plasebo kontrollü, akut alevlenmedeki 335 şizofrenik hastayı kapsayan çalışmaları, düşük (5 (2.5mg/gün), orta (10 (2.5mg/gün) ve yüksek (15 (2.5mg/gün) olanzapin dozlarını haloperidol (15 (5mg/gün) ve plaseboyla karşılaştırmışlardır. Akut faz sonuçları, 7.5 (orta) ila 17.5 (yüksek) doz aralığındaki olanzapinin, genel psikopatolojiye ve çekirdek pozitif psikotik psikopatolojiye etkili bir antipsikotik ajan olduğunu göstermiştir. Orta ve yüksek doz olanzapin alan gruptaki toplam BPRS değerlerinde ve CGI-S (Clinical Global Impression-Severity of Illness) ve BPRS pozitif değerlerindeki azalmanın, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur. Yüksek doz aralığındaki olanzapinin haloperidole göre negatif semptomlara karşı daha etkili olduğu, BPRS negatif değerleri ve SANS'de (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) azalma ile belirlenmiştir (7).

3. Çalışma: Beasley ve ark. (1996), hastanede yatan akut alevlenmedeki 431 şizofreni hastasını kapsayan, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışmalarında, olanzapinin 3 doz aralığını (düşük, orta ve yüksek), haloperidol ve çok düşük doz (1mg/gün) olanzapin dozuyla karşılaştırmışlardır. Üç olanzapin doz aralığı ve çok düşük olanzapin dozu arasında toplam BPRS değerinde değişiklikte ve üç olanzapin doz aralığı ve haloperidol arasında etkinlik açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüksek doz olanzapin alan grup, BPRS pozitif değerinde, PANSS pozitif değerinde ve CGI-S şiddet değerinde, çok düşük olanzapin dozuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme göstermiştir (3).

4. Çalışma: Tollefson ve ark. (1997), şizofreni (%83.1), şizofreniform (%1.9) ve şizoafektif bozukluk (%15) tanısı almış, toplam 1996 yatan ve ayaktan hastayı kapsayan, randomize, çift-kör, aktif kontrollü çalışmalarında 5 ila 20mg/gün olanzapin dozu, 5 ila 20mg/gün haloperidol dozu ile karşılaştırmışlardır. Hastaların 2/3'üne olanzapin, 1/3'üne haloperidol verilmiştir. Tedavinin akut fazında olanzapin grubu toplam BPRS değerinde haloperidol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelme göstermiştir. Olanzapin grubu haloperidol grubuyla kıyaslandığında, PANSS negatif, BPRS negatif, CGI-Şiddet ve toplam MADRS (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği) değerlerinde istatistiksel olarak

anlamlı derecede daha fazla düzelme göstermiştir (20).

ETKİNLİK

Akut faz etkinlik sonuçları:

Bu dört çalışma, toplam BPRS değerlerinde azalma ile belirlenen, akut şizofrenideki genel psikopatolojinin tedavisinde olanzapinin etkin olduğunu göstermektedir. Genel psikopatoloji göz önüne alındığında, olanzapin, plasebo ve haloperidolle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ya da sayısal olarak üstün sonuçlar göstermiştir. Olanzapin, PANSS ve SANS ile belirlenen negatif semptomları tedavide, haloperidole kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkin bulunmuştur (3,7,19,20).

Tollefson ve Singer, çalışmalarında olanzapin, haloperidol ve plaseboyu şizofrenik hastalardaki negatif semptomlara etki açısından kıyaslamışlar ve olanzapinin negatif semptomlara doğrudan ve dolaylı olarak haloperidole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkin olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, negatif belirtilerdeki en belirgin düzelmenin, afektif küntleşme, avolüsyon ve apatide olduğu bulunmuştur (21).

Şizofreni, şizofreniform ve şizoafektif bozukluk tanısı almış 1996 hastanın %55'inde MADRS'le (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği) tedavinin başında en az orta seviyede depresyon saptanmıştır. Tedaviden 6 hafta sonra bu hastalar arasında olanzapinle tedavi edilen grubun, haloperidolle tedavi olan gruba göre anlamlı derecede daha fazla düzelme gösterdiği bulunmuştur (20). Path analizinin sonuçları olanzapinin depresyonu tedavi etmekteki çoğu (%67) etkisinin, EPS veya pozitif ve negatif semptomlardaki düzelme şeklindeki dolaylı etkisinden ziyade, doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir (21). 177'si bipolar tip 123'ü depresif tip olan 300 şizoafektif bozukluk tanısı almış hastalar arasında, olanzapinle tedavi olan gruptaki MADRS değerlerinde düzelme, haloperidolle tedavi olan gruba göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (22).

İlk epizod psikoz kriterlerine uyan 81 hastada BPRS, BPRS negatif, PANSS toplam ve EPS için SANR toplam değerleri, haloperidol alan gruba göre olanzapin alan grupta anlamlı derecede daha iyi olduğu saptanmıştır (22).

Olanzapini flufenazinle kıyaslayan 22 haftalık bir çalışmada, olanzapinin flufenazine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düzelme sağladığı ve daha az yan etki ortaya çıkardığı bildirilmiştir (23).

Bir çalışmada, dört ay süreyle klozapin tedavisine cevap vermeyen ya da tolere edemediği için tedaviye devam edemeyen 45 hastaya 18 hafta süreyle olanzapin uygulanmış ve 18 hastanın (%40) PANSS toplam değerinde en az %20 azalma sağlandığı bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise 4 hafta süreyle risperidon tedavisine cevap vermeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyen 34 hastanın 23'ünün (%67.7) BPRS toplam değerlerinde 14 hafta süreyle olanzapin tedavisi sonrasında en az %20 azalma sağlanmıştır.

Olanzapin, risperidon ve haloperidolün hastalardaki kognitif performans üzerindeki etkinliğini kıyaslayan çift-kör bir çalışmada, olanzapinin genel kognitif indeksde risperidon ve haloperidole üstünlük gösterdiği bildirilmiştir (24).

Olanzapinin manik atakda etkinliğini araştıran plasebo kontrollü bir çalışmada Y-MRS (Young- Mania Rating Scale) toplam, PANSS toplam ve PANSS pozitif değerlerindeki azalmanın olanzapinle tedavi edilen grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (25). Psikotik olmayan Bipolar I (mikst epizod) tanılı 2 hastanın tedavisindeki mizaç düzenleyicilerine olanzapin eklendiğinde hastalarda hızla dramatik bir düzelme gözlenmiştir (26).

Dopaminomimetik psikozla komplike olmuş Parkinson hastalığı olan hastalardaki pilot çalışmanın sonuçları, olanzapinin motor semptomlara çok az etkiyle ya da etki etmeden, demansiyel olmayan Parkinsonlu hastalardaki psikotik semptomları kontrol etmede etkin olduğunu göstermiştir (27).

Uzun süreli etkinlik sonuçları:

Uzun süreli etkinlik sonuçları 2,3 ve 4'üncü çalışmalarda akut faz tedaviye cevap veren hastalar için 1 yıl süreyle çift-kör uzatmalardan elde edilen verilerden kaynaklanmaktadır. İdame tedavisine cevap kıyaslandığında olanzapinle tedavi olan hastaların uzun süreli idame tedavisine 2. çalışmada plasebo alan, 3. çalışmada 1mg olanzapin alan ve 2,3 ve 4. çalışmalarda haloperidol alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gözlenmiştir (3,7,19,20).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Olanzapinin etkisi, 1 ila 2 hafta içinde hızlı bir şekilde başlar (10). Olanzapinin plazma seviyesi, günlük oral alımla linear bir şekilde artmaktadır (28). En yüksek plazma konsantrasyonuna 5 saat içinde ulaşır (10). Yarılanma ömrü 24 saatten fazla (27-38.6 saat) olan olanzapin, idrar ve dışkı ile atılır (10,29). Dengeli durumda olanzapin plazma konsantrasyonu, hastalar arasında sadece 4 ila 5 kat değişiklik göstermektedir (30). Olanzapinin metaboli-

ze olmasındaki en önemli yol 10-N-glukuronidas-yondur (10,30,31). İdrar ve dışkıdaki major metabolit N-glukronittir (10). Bu, CYP veya FMO (flavin içeren monooksijenaz) yoluyla kendi metabolizmasını uyaracak ya da inhibe edecek ilaçlara genel duyarlılığını azaltır (30). Diğer önemli metabolizma yolları allilik hidroksilasyon ve N-oksidasyon-N-demetilasyondur. En az 10 farklı metaboliti olmasına rağmen hepsi inaktiftir (10). Bir araştırmanın sonuçları CYP1A2'nin 4'-N-desmetil olanzapin ve 7-hidroksi olanzapin oluşumunu, CYP2D6'nın 2-hidroksimetil olanzapin oluşumunu ve FMO3'ün 4'-N-oksid olanzapin oluşumunu katalize ettiğini düşündürmektedir (32).

Olanzapinin sitokrom P450'leri inhibe etme oranı %0.3'den azdır. Bu enzimlerle metabolize olan substratlar olanzapinle birlikte alındığında, bu enzimlerin çok az inhibisyonu oluşacağını düşündürmektedir (33). Sitokrom P450 inhibisyonu için, oral doz tedavisiyle sağlanan konsantrasyonun 30 katı konsantrasyon gerektirmektedir (30). İlaç etkileşim ihtimali düşük olması nedeniyle diğer antipsikotikler, antidepresanlar ve benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir (30,34,35). Serum lityum düzeyini etkilemez (10). Buna duruma tek istisna, P450 enziminin CYP2 ailesinden farklı olan CYP1A2 ailesini güçlü bir şekilde inhibe eden tek psikotrop olan fluvoksamindir. Karbamazepin P450 enzimini indüklediği için, birlikte kullanımı olanzapinin metabolizmasını artırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür. Ayrıca sigara içenlerde de olanzapinin metabolizması artarak kan düzeyi düşmektedir (35).

UYGULAMA

Olanzapin yemekten önce ya da sonra alınmasına bakılmaksızın günde 1 kez alınabilmesi nedeniyle kullanım rahatlığı sağlamaktadır (34). Ancak, olanzapinin sedatif anksiyolitik etkisinden faydalanmak için dozun bir kısmı gün içinde alınabilir (35). Olanzapinin optimal dozu, doz cevap ilişkisini değerlendiren, bir kısmında sabit doz, bir kısmında doz titrasyonu sağlanmış 4 çift-kör randomize çalışmadan kaynağını almaktadır (3,7,19,20). Genel olarak, klinik çalışmalar 10mg/gün olanzapinin tedavi edici doz olduğunu ve çoğu hasta için doz ayarlamasına gerek olmadığını göstermiştir. 15mg/gün olanzapin dozunun şizofreninin negatif semptomlarında 10mg/gün doza göre daha etkili olduğu şeklinde eğilim olmakla beraber, bunun daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (34).

Olanzapinin eliminasyon yarı ömrünün uzadığı, yaşlılar, bayanlar ve sigara içmeyen kişilerde başlangıç dozu düşük (5mg/gün) tutulmalıdır. Karaci-

ğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı ve uyuklamaya neden olabileceği kullanıcılara anlatılmalıdır (10). Olanzapinin 300mg'a varan aşırı dozlarında herhangi bir tıbbi problem yaratmadığı bildirilmiştir (35).

YAN ETKİLER

Ekstrapiramidal yan etkiler:

Çalışmalarda olanzapinle ve plaseboyla tedavi gören hastalar, EPS tedavisi için yaklaşık aynı sayıda antikolinergik ilaç almıştır. EPS için Simpson-Angus skalasında tedavi öncesine göre olanzapinin hem orta (7.5-12.5mg/g) hem de yüksek (12.5-17.5mg/g) dozunda iyileşme gözlenirken, haloperidolle tedavi gören grubda EPS'de artma gözlenmiştir. Sonuçlar Barnes Akatizi skalası analizleriyle ölçülen akatizi için de benzer bulunmuştur. Distoni ise nadirdir (36,37). Ek olarak, akut tedavi sırasında, haloperidole göre (%2.7) olanzapin kullanan çok az sayıda hasta (%0.3) EPS nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (37).

Uzun süreli çalışmaların birinde, olanzapinle tedavi olan hastaların sadece %1'inde tardiv diskinezi geliştiği bildirilmiştir. Olanzapinle tedavi olan hastalardaki diskinetik semptom sıklığı, ölçülen üç zaman noktasında haloperidolle tedavi gören hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür (4). Yine uzun süreli bir çalışma, idame tedavisi gereken hastalarda olanzapine bağlı tardiv diskinezi riskinin haloperidole göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir (38).

Olanzapinle hiç bir nöroleptik malin sendrom vakası bildirilmezken, bu yeni ilaçla henüz birkaç bin hastanın tedavi edilmiş olduğu akılda tutulmalıdır (4).

Kilo alımı:

Çalışmaların akut fazında, hem plasebo hem de haloperidolle kıyaslandığında olanzapinle 2 ila 3 kg civarında kilo alımı saptanmıştır. Kiloda en anlamlı artma tedavi öncesinde normal kilonun altında olanlarda gelişmektedir. Tüm veriler göz önüne alındığında, 2 günle 3.5 yıl arasında değişen tedavi ile hastaların %40.5'i, vücut kilolarının %7 veya fazlasını almışlardır. Bu hastaların sadece 7 tanesi kilo alımı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (36).

Vital bulgular ve EKG:

Yüksek doz olanzapinle, önemsiz görülen ortostatik kalp atımında artma bildirilmiştir. Plaseboyla kıyaslandığında %17 oranında baş dönmesi şikayeti gelişmiştir. Ancak postural kan basıncı değişiklikleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı

bir fark saptanamamıştır. Olanzapinin kan basıncına veya vücut ısısına belirgin etkisi yoktur. EKG verilerinin gözden geçirilmesi klinik olarak anlamlı olmayan sinus ritminde artma, QT aralığında düşme göstermiştir. EKG analizine dayanarak, olanzapin tedavisi kalp atım gücünü veya ritmini olumsuz etkilememektedir (36).

Karaciğer enzimleri:

Karaciğer serum transaminazlarda geçici yükselme olanzapinle tedavi olan hastaların (n=2075) %9.4'ünde gözlenmiştir. Bu durum genellikle tedavinin ilk veya ikinci haftasında başlamaktadır. Hastalarda ortalama artış 34IU/L iken, 200IU/L üzerindeki değerler hastaların %2.1'inde gelişmiştir. Hastaların hiçbirinde klinik hepatit belirti veya bulgusu saptanamamıştır. Olanzapinle tedavi olan hastaların %0.2'si, haloperidolle tedavi olan hastaların %0.4'ü, 400IU/L üzerinde yükselme göstermiştir (36).

Hematoloji:

Hematolojik parametrelerin analizi kemik iliği üzerine olumsuz bir etki düşündürmemiş ve olanzapinle tedavi edilen grupda hiç bir hematotoksisite bulgusu gözlenmemiştir. Tüm veri tabanında, daha önce klozapin tedavisiyle ilişkili hematotoksisite gelişen 32 hastada, olanzapinle tedavi olurken bu durum tekrarlamamıştır (36).

Serum prolaktin:

Olanzapin bazı hastalarda serum prolaktin seviyesinde yükselmeye neden olabilir. Tüm veriler ele alındığında, olanzapinle tedavi gören grupda ortalama yükselme normalin üst seviyesini hiç geçmemiştir ve haloperidolle kıyaslandığında yükselmeler hafif ve geçicidir (36).

Diğer:

Olanzapin tedavisi sırasında haloperidole göre sıklıkla gözlenen yan etkiler kilo alımı, ağız kuruması ve iştah artmasıdır (10). Olanzapin haloperidol veya plaseboyla kıyaslandığında epileptik nöbet riskinde artmaya neden olmamaktadır (4). Plaseboyla kıyaslandığında olanzapinle tedavi gören hastalarda, hafif sedasyon ve bazı antikolinergik etki gözlenmektedir (36). Antikolinergik yan etkiler, yüksek olanzapin düzeylerinde bile %15'in altındadır (10). Olanzapin klinik olarak akut psikotik hastalarda yararlı olabilecek sedasyon yapıcı etkisi, yüksek dozlarda daha belirgin olabilir (34).

Hernekadar klozapinle tedavi gören 13, risperidonla tedavi gören 2 şizofrenik hastada obsesif-kompulsiv semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir

sede, kontrollü bir çalışmada olanzapinle bu durum gözlenmemiştir (39).

SONUÇ

Sağlık bakımı masrafları açısından tedavinin başlangıcındaki 6 haftada ve bu tedaviye cevap verenlerde 1 yıl süre içinde olanzapini haloperidolle kıyaslayan ekonomik değerlendirme çalışmaları, hem yatan hem de ayaktan takip edilen hastaların genel tıbbi bakım masraflarında olanzapin kullanımıyla beraber azalma sağlandığını bulunmuştur (40). Ayrıca sınırlı veriler olanzapin tedavisinin yaşam kalitesini arttırdığını düşündürmektedir (10,41).

Hem serotonin ve hem de dopamin reseptörleri üzerinde antagonistik etki gösteren olanzapin, hematolojik yan etkilerinin olmaması ve negatif belirtiler üzerinde klasik antipsikotiklere göre daha etkiliken, EPS yan etkilerinin klasik antipsikotiklere göre az olması nedeniyle tedavide önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Lieberman, JA; The definition of an atypical antipsychotic. *J Clin Psychiatry Monograph* 16:1 February, 1998, 35-36.
- Evren EC; Klozapin: Bir gözden geçirme; *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, Cilt: IV, Sayı (1-4), 1996, 28-33.
- Beasley CM Jr; Hamilton SH; Crawford AM, et al; Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial.; *Eur Neuropsychopharmacol*, May 1997 7 (2), p125-37.
- Casey DE; The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p55-62.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):87-96.
- Bymaster FP. In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine. *J Clin Psychiatr* 15 (2):10-12, 1997.
- Beasley CM Jr; Tollefson G; Tran P; et al; Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*; Feb 1996 14 (2) p111-23.
- Moore NA, Calligaro DO, Wong TD, et al; The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 2: 1993, 281-293.
- Seeman P, Van Tol HHM; Dopamine receptor pharmacology. *Curr Opin Neurol Neurosurg* (1993) 6:602-608.
- Fulton B; Goa KL; Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* Feb 1997 53 (2) p281-98.
- Nyberg S, Farde L, Halldin C; A PET study of 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16:1-7.
- Fuller RW, Snoddy HD; Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LY170053), an antipsychotic drug candidate. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* (1992), 77:87-93
- Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, et al; Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel antipsychotic olanzapine: a 123I IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:148-153.
- Skarsfeldt T; Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995;281 (3):289-94.
- Moore NA; Leander JD; Benvenega MJ; Behavioral pharmacology of olanzapine: a novel antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p37-44 .
- Stockton ME; Rasmussen K; Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* Feb 1996 14 (2) p97-105.
- Baldwin DS, Montgomery SA; First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:239-244.
- Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Efficacy of olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p7-12.
- Beasley CM Jr; Sanger T; Satterlee W; et al; Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)*. Mar 1996 124 (1-2) p159-67.
- Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tran PV; et al; Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* Apr 1997 154 (4) p457-65.
- Tollefson GD; Sanger TM ; Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry*. Apr 1997 154 (4) p466-74.
- Glazer WM; Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. *J Clin Psychiatry*, 1997 58 Suppl 10 p18-21.
- Dossenbach, M; Olanzapine: a clinical update. 1998 Regional Neuroscience Conference April 18-19th, Beit Mery, Lebanon.
- Purdon, S; The Canadian cognition and outcomes in schizophrenia study group. Sözel bildiri. 1998 Regional Neuroscience Conference April 18-19th, Beit Mery, Lebanon.
- Tohen, M; Sanger, TM; Tollefson GD; et al; Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Sözel bildiri. *Bipolar Bozukluklar*, 2-5 Nisan, 1998 Kuşadası.
- Ketter, TA; Winsberg, ME; DeGolia, SG; et al; Rapid Efficacy of Olanzapine Augmentation in Nonpsychotic Bipolar Mixed States. *J Clin Psychiatry* 59:2 February, 1998, 83-85.
- Wolters ECH, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, et al; Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1085-1087.
- Aravagiri M; Ames D; Wirshing WC; Marder SR; Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ther Drug Monit*, Jun 1997 19 (3) p307-13.
- Van Kmmem DP, Marder SR; Dopamine receptor antagonists. Kaplan HI, Sadock BJ (ed). *Comprehensive Textbook*

- of Psychiatry.6. Basky.Williams (Wilkins Baltimore, 1995, s.1987-2022.
30. Ereshefsky L; Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* , 1996 57 Suppl 11 p12-25.
 31. Kassahun K; Mattiuz E; Nyhart E Jr; et al;Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans.*Drug Metab Dispos*,Jan 1997, 25 (1) p81-93.
 32. Ring BJ; Catlow J; Lindsay TJ;et al; Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther*, Feb 1996 276 (2) p658-66.
 33. Ring BJ; Binkley SN; Vandenbranden M; Wrighton SA; In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br J Clin Pharmacol*, Mar 1996 41 (3) p181-6.
 34. Nemeroff CB;Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p45-9.
 35. Weiden, PJ;Olanzapine:a new "atypical" antipsychotic. *Jrn. Prac. Psych. and Behav.Hlth*.January 1997, 49-53.
 - 36- Beasley CM Jr; Tollefson GD; Tran PV; Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p13-7.
 37. Tran PV; Dellva MA; Tollefson GD; Beasley CM Jr; et al; Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* May 1997 58 (5) p205-11.
 38. Tollefson GD; Beasley CM Jr; Tamura RN;et al; Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* Sep 1997 154 (9) p1243-54.
 39. Baker RW; Ames D; Umbricht DS; Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull*, 1996 32 (1) p89-93.
 40. Glazer WM; Johnstone BM; Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997 58 Suppl 10 p50-4.
 41. Martin, J;Impact of olanzapine treatment on quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry Monograph* 16:1 February,1998,28-31.