

# Şizofrenik Hastalarda Olanzapin ve Klorpromazinin Etki ve Güvenliğinin Karşılaştırılması

Dr. Elif ANIL KOSTAKOĞLU\*, Dr. Köksal ALPTEKİN\*\*, Dr. Berna Binnur KIVIRCIK\*\*\*, Dr. Elif KABAĞCI\*\*\*\*, Dr. Zeliha TUNCA\*\*\*\*\*, Dr. Ahmet GÖĞÜŞ\*\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Yeni antipsikotik ilaçlar geliştirme ve uygulamada amaç klasik ilaçlarla sağlanan tedaviye oranla daha fazla etki ve güvenlik sağlamaktır. Türkiye’de iki merkezde yürütülen bu çalışmada olanzapin ve klorpromazinin etki ve güvenliğinin 6 haftalık akut tedavi döneminde karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya 18-55 yaşları arasında DSM IV şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Seçkisiz ve 2:1 oranında olmak üzere 20 hasta olanzapin, 10 hasta da klorpromazin tedavisine başlatılmıştır. Hastalık şiddetini değerlendirmede Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), PANSS ile çıkarılan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS extracted from PANSS) ve Klinik Genel İzlenim-Şiddet Ölçeği (CGI-S), ilaçların güvenliğini değerlendirmede ise UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (ESRS) kullanılmıştır. Etki ve güvenliğe ait istatistiksel analizler tedavi süresini tamamlayan 27 hastanın bulguları üzerinde yapılmıştır. **Bulgular:** Olanzapin ve klorpromazinin etkileri kıyaslandığında her iki tedavinin de tüm belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı ve karşılaştırılabilir boyutta düzelleme sağladığı gösterilmiştir. Genel yan etki profilleri incelendiğinde klorpromazin tedavisi alanlarda ortostatik hipotansiyon oluşmasına meyil ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha şiddetli görülen halsizlik göze çarpmaktadır. Olanzapin tedavisi alanlarda ise karaciğer transaminazlarında yükselmeye meyil ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha şiddetli görülen duygusal kayıtsızlık ve poliüri dikkat çekmektedir. Kilo alımı her iki tedavi grubunda da görülen bir yan etkidir ve gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlk haftalar içinde klorpromazin grubunda anlamlı düzeyde artan parkinsonizm belirtileri dışında, ekstrapiramidal belirtiler açısından her iki ilaç grubu da genel seyir içinde olumlu özellikler sergilemektedir. **Sonuç:** Klorpromazin antipsikotik tedavide yerini koruması gereken bir ajandır; olanzapinin de oldukça olumlu yan etki profiliyle, yeni antipsikotik tedavi çağında en az eski ajanlar kadar etkili olarak kullanım sahası bulacağı söylenebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Olanzapin, klorpromazin, şizofreni, antipsikotik

## SUMMARY: A Comparative Study of the Efficacy and Safety of Olanzapine and Chlorpromazine in Schizophrenic Patients

**Objective:** The purpose in producing and utilizing new antipsychotic agents has been to achieve relatively more effective and safe treatments. Conducted in two sites in Turkey, the aim of this study was to compare the efficacy and safety profiles of olanzapine and chlorpromazine in a 6-week acute treatment phase. **Method:** Patients included in the study were 18-55 years of age with a diagnosis of schizophrenia according to the DSM IV criteria. In a 2:1 ratio, 20 patients were given olanzapine and 10 patients were given chlorpromazine in a random design. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) extracted from PANSS, and the Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) were utilized in assessing the severity of illness, and the UKU Side Effect Rating Scale and the Extrapyramidal Symptom Rating Scale in assessing the safety. Statistical analysis of outcome was performed on the findings of 27 patients who completed the assessments. **Results:** The efficacy findings showed that both treatment groups exhibited statistically significant and comparable improvements in all symptom groups. Safety findings showed that chlorpromazine caused a tendency for orthostatic hypotension and statistically significant higher severity of fatigue. Olanzapine caused a tendency for elevation of the liver transaminases and statistically significant higher severity of emotional indifference and polyuria. Weight gain was evident in both treatment groups without a statistically significant difference. Other than the significant increase in parkinsonian symptoms in the first weeks of chlorpromazine treatment, the extrapyramidal side effect profiles of both drugs were found to be favorable. **Conclusion:** Chlorpromazine is a drug which should keep its place as a major agent in antipsychotic treatment; olanzapine, with its favorable side effect profile, is a promising agent for the modern era of antipsychotic treatment, being at least as effective as the older agents.

**Key Words:** Olanzapine, chlorpromazine, schizophrenia, antipsychotic

**Teşekkür:** Bu çalışmadaki katkılarından dolayı sevgili hocamız Prof. Dr. Işık Savaşır’ı minnet ve rahmetle anıyoruz.

\*Uzm., \*\*\*Psik., \*\*\*\*\*Prof., Hacettepe Ü. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., Ankara.

\*\*Doç., \*\*\*Uzm., \*\*\*\*\*Prof., Dokuz Eylül Ü. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., İzmir.

## GİRİŞ ve AMAÇ

Klozapin 1970'lerde Avrupa ilaç piyasasına sürülmüş ve şizofreni için geliştirilen yeni ilaçların ilki olmuştur. Klozapinin klinik başarısının ardından, onun kısıtlılıklarını taşımayan, daha az yan etki oluşturan, ancak onun kadar etkili, yeni antipsikotik ilaçlar geliştirmeye yönelik çabalar artmıştır. Özetle, yeni antipsikotik ajanlar geliştirme ihtiyacının arkasında yatan amaçlar bu ilaçların şizofrenide pozitif belirtilerde olduğu kadar negatif belirtilerde de düzelmeye sağlanması, klasik ajanlara yanıt vermeyen hastalarda da etkili olabilmesi, ekstrapiramidal belirtilere neden olmaması, plazma prolaktin düzeyini yükseltmemesi ve agranüloz veya kardiyak aritmiler gibi ciddi yan etkilere yol açmaması olmuştur (Tollefson 1997).

Türkiye'de 1998 yılı içinde piyasaya sürülen ve yeni atipik antipsikotik ajanlardan olan olanzapin bir tienobenzodiazepin türevidir. Klasik antipsikotiklerden farklı olarak dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerine orta derecede afinite göstermekle birlikte birçok başka reseptöre de afinite göstermektedir. Olanzapin, dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, serotonin 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, histamin H<sub>1</sub>, ( $\alpha_1$  adrenerjik ve muskarinik reseptörlere (özellikle de M<sub>1</sub>) belirgin afinite gösterir. D<sub>3</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerine daha düşük oranda bağlanmakla birlikte bağlanması dikkate alınacak düzeydedir (Bymaster ve ark. 1996).

Olanzapinin terapötik etkisi incelendiğinde şizofreni ve diğer psikozlarda akut etkisiyle ilgili bilgi veren 6 haftalık ve çift-kör dört ana çalışma görülmektedir (Beasley ve ark. 1996a, 1996b, 1997a, Tollefson ve ark. 1997). Bu çalışmalarda etki açısından olanzapin ve haloperidol arasında istatistiksel olarak fark bulunmayanlar olduğu gibi (Beasley 1997a), olanzapini gerek pozitif, gerek negatif belirtilerdeki düzelmeye haloperidole üstün bulanlar da vardır (Tollefson ve ark. 1997). Ek olarak, Beasley ve arkadaşları (1996b, 1997a) ile Tollefson ve arkadaşlarının (1997) çalışmalarında tedaviye yanıt veren hastalar uzun dönem izlenmiş ve uzun süre idame tedavisinde etkin dozda olanzapinin haloperidole göre istatistiksel olarak daha etkili olduğu saptanmıştır (Beasley ve ark. 1997b, Satterlee ve ark. 1996, Fulton ve Goa 1997). Bu ana çalışmalar dışında Beasley ve arkadaşlarının (1996a) çalışmasının devamı olan ve yüksek doz (15±2.5 mg/gün)

olanzapinin primer negatif belirtiler üzerindeki etkisinin haloperidolün primer negatif belirtiler üzerindeki etkisinden istatistiksel olarak üstün olduğunu saptayan 52 haftalık bir çift kör çalışma daha mevcuttur (Tollefson ve Sanger 1997).

Genel yan etki profili ele alındığında ise olanzapin tedavisi alan hastalarda görülen başlıca istenmeyen etkilerin uyku hali, kilo alımı ve karaciğer transaminazlarında asemptomatik, tedaviye bağlı yükselme olduğu belirtilmektedir. Ekstrapiramidal belirtiler göz önüne alındığında ise çok hafif parkinsonizm ve akatizi görüldüğü, distoniye nadiren rastlandığı bildirilmektedir. Hematotoksisite saptanmamıştır. Epileptik nöbet ve cinsel işlev bozuklukları da nadir gözlenmiştir (Beasley 1997). Beasley'nin (1997) belirttiği üzere olanzapinin plasebo (Beasley ve ark. 1996b), plasebo ve haloperidol (Beasley ve ark. 1996a) ve sadece haloperidol (Beasley ve ark. 1997a, Tollefson ve ark. 1997) ile kıyaslandığı çalışmalarda gerek parkinsonizm ve gerek akatizi belirtileri başlangıç değerlendirmesine göre düzelmeye göstermektedir. Bu sonuçlar ekstrapiramidal belirtiler açısından olanzapinin plaseboyla karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur.

Klorpromazin, tıpta ilk defa kullanılan ve değerini koruyan bir antipsikotik ajandır (Kayaalp 1998). Fransız psikiyatrlar olan Jean Delay ve Pierre Deniker bu ilacı şizofrenik hastalarda denemiş ve 1952'de başarılarını yayınlamışlardır (Kaplan ve ark. 1994). O zamandan beri klorpromazin bir referans ilacı görevini üstlenmiştir.

Kane ve arkadaşlarının (1988) tedaviye dirençli şizofrenlerde klozapinle klorpromazini karşılaştırdığı ilk ana çalışmadan sonra, daha yeni atipik antipsikotiklerle klorpromazinin karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yeni antipsikotiklerden kuetiapin (Peuskens ve Link 1997) ve olanzapinle (Conley ve ark. 1998) şizofren hastalar üzerinde yapılan sadece iki çalışmada klorpromazin karşılaştırma ajanı olarak kullanılmıştır. Her iki çalışmada da yan etki görülme oranı atipik antipsikotiklerle klorpromazine göre daha düşük bulunmuştur. Etki açısından tedaviye dirençli şizofren hastalardan oluşan bir hasta grubunda olanzapin ve klorpromazin arasında fark gözlenmezken (Conley ve ark. 1998), kuetiapin klorpromazinden istatistiksel olarak hafif derecede üstün bulunmuştur (Peuskens ve Link 1997). Yeni atipik bir antipsikotik ajanın

klorpromazin gibi düşük güçlü bir antipsikotik ile kıyaslandığında, özellikle ekstrapiramidal yan etkiler açısından bakıldığında, üstünlüğünün haloperidolle bildirilenlere göre daha az olabileceği, ancak bu savı desteklemek için ek çalışmalar gerektiği belirtilmektedir (Leucht ve ark. 1999).

Olanzapini üreten ilaç firması (Eli Lilly) tarafından düzenlenen bu araştırma, çok merkezli uluslararası bir çalışmanın bir parçası olarak Türkiye’de olanzapin tedavisinin ilk defa uygulandığı bir açık çalışmadır (Kostakoğlu 1998). Araştırmanın amacı şizofren hastalarda olanzapin ve klorpromazinin etki ve güvenliğinin 6 haftalık akut dönemde karşılaştırılmasıdır. Her iki ilacın da şizofreninin pozitif, negatif ve genel belirtileri üzerindeki etkilerinin saptanmasının yanısıra yan etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırılması planlanmıştır. Tedavi süresince hastaların ilaç kullanımına uyumunun incelenmesi ve eğer uyumu bozan faktörler varsa bunların saptanması da amaçlanmıştır.

## ARAÇLAR VE YÖNTEMLER

### Araştırmanın Alanı ve Evreni

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Hastanesi Psikiyatri Bölümü’ne başvuran 18, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Psikiyatri Bölümü’ne başvuran 12 şizofren hasta bu araştırmanın kapsamına alınmıştır. Araştırmanın tasarımı ve protokolü yerel ve merkezi etik kurullarda değerlendirilerek onay almıştır (1997). Hastalar gerek HÜTF Psikiyatri Bölümü’nde, gerek DEÜTF Psikiyatri Bölümü’nde, o bölümde araştırmadan sorumlu aynı araştırmacılar tarafından izlenmiştir. Araştırmanın özellikleri araştırmayı yürüten doktorlar tarafından hastalara anlatılmış ve bilgilendirilmiş olur formunu dolduran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar yatarak veya ayakta tedavi gören ve DSM-IV tanı kriterlerine (APA, 1994) göre şizofreni tanısı konan hastalardan oluşmaktadır. Araştırma Eylül 1997- Mayıs 1998 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

### Araştırmanın Tasarımı

Araştırma seçkisiz, paralel ve açık bir çalışmadır. İki çalışma döneminden oluşmuştur. Birinci çalışma döneminde tarama ve ilaçtan arındırma gerçekleştirilmiştir. İlaçtan arındırma dönemi en az 2, en çok 9 günden oluşmuştur. Daha

önce enjeksiyon formunda depo antipsikotik tedavisi alan hastaların değerlendirmesi depo preparatın bir doz aralığının bitişine yakın bir dönemde (4-6 hafta) yapılmıştır. Hastalar ikinci kontrol muayenelerine gelmeden önce fizik muayeneleri tamamlanmış, EKG ve tüm laboratuvar bulguları elde edilmiştir. İkinci çalışma dönemi ise 6 haftalık açık tedavi sürecini kapsamıştır. Araştırma için uygun görülen hastalar ikinci kontrol muayenelerinde seçkisiz olanzapin veya klorpromazinden oluşan iki tedavi grubundan birine yerleştirilmiştir. Olanzapin tedavisi alanların klorpromazin alanlara oranı 2:1 olmuştur. Hastalar 2. ve 8. kontrol muayeneleri arasında 5-9 günlük süreler içinde her hafta bir kez değerlendirilmiştir. Her hafta vital bulgular ve kilo takibi yapılmıştır. Tedavinin altıncı haftasının sonuna gelen 8. kontrol muayenesinde fizik muayene, laboratuvar bulguları ve EKG tekrar edilmiştir.

Birinci çalışma dönemindeki ilk muayenede ve ikinci çalışma dönemi boyunca hastalara araçlar bölümünde bahsedilen tüm ölçekler uygulanmıştır.

## ARAŞTIRMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN SEÇİMİ

### Kabul Edilme Ölçütleri

Çalışmaya 18-55 yaş arası erkek veya kadın hastalar alınmıştır. Doğurganlık yaşında olan kadın hastaların tıbbi olarak uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanıyor olması veya kullanmayı kabul etmesi şart koşulmuştur. Hastaların DSM-IV şizofreni tanı ölçütlerini karşılaması ve hastaların başlangıç (1. ve 2. muayenede) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile çakışan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanlarının en az 42 (1-7 şiddetinde) olması, Klinik Genel İzlenim-Şiddet Ölçeği (CGI-S) ölçeğinde başlangıç puanının (1. ve 2. muayenede) en az 4 olması gerekmiştir.

### Dışlanma Ölçütleri

Çalışmaya emziren veya hamile kadın hastalar alınmamıştır. Hastanın ciddi, kontrol edilemeyen hepatik, renal, gastroenterolojik, respiratuvar, kardiyovasküler, endokrinolojik, nörolojik, immünolojik veya hematolojik hastalığının bulunması dışlanmaya neden olmuştur. Ek olarak tedavi edilmemiş hipotiroidi veya hipertiroidi, myastenia gravis, Parkinson hastalığı, dar açılı

glokom, kronik idrar retansiyonu ve/veya klinik olarak belirgin prostat hipertrofisi bulunması, nedeni bilinmeyen bir veya daha fazla epilepsi nöbeti geçirmesi veya mevcut lökopeni veya geçmiş lökopeni öyküsünün bulunması da dışlanma nedeni olmuştur. Hastanın sarılık geçiriyor olması veya serolojide pozitif HBsAg veya pozitif anti-HBcIgM, ağır alerji veya ilaç yan etkileri öyküsünün bulunması, son 3 aydır DSM-IV tanı ölçütlerine göre madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı tanısı alması, klinik olarak intihar riskinin yüksek olması ek dışlanma nedenleri olmuştur. Hastanın çalışmaya girmeden önceki son bir ay içinde bir diğer araştırma ilacının klinik denemesine katılması, çalışma sırasında kullanılacak ilaçlar dışında SSS aktivitesi olan bir ilacı kullanması, depo antipsikotik tedavisi alan hastalarda 1. muayene öncesi bir doz aralığının (4-6 hafta) tamamlanmamış olması, daha önce olanzapin veya klorpromazin tedavisi alıp faydalanmaması veya tolere edememesi durumlarına dikkat edilmiştir. İkinci kontrol muayenesine geldiğinde son bir hafta içinde lityum, antikonvülsan, benzodiazepin, antidepresan (fluoksetin için son dört hafta içinde), psikostimülan, reversibl MAO inhibitörü veya rezerpin tedavisi kullanmış olması ve son 4 hafta içinde klozapin tedavisi alması yine ek dışlanma ölçütleri olmuştur.

## ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇLAR

### İlaçlar

Çalışmada kullanılan ilaçlar olanzapini üreten firma tarafından temin edilmiştir. Olanzapin 5 mg'lık tabletler halinde kullanılmıştır. Klorpromazin ise 25 ve 100 mg'lık tabletler şeklinde temin edilmiş ve kullanılmıştır. Olanzapin tedavisine günde 10 mg ile başlanmış ve doz aralığı haftada 5 mg'lık azaltma veya artırmalarla 5-20 mg arasında tutulmuştur. Klorpromazin ise ilk bir hafta içinde 200 mg/gün dozuna kadar yükseltilmiştir. Günlük doz 200-800 mg arasında ayarlanmıştır.

Bu çalışmada primer SSS aktivitesi olan ek ilaçların kullanılmaması hedeflenmiştir. Çalışma sırasında oluşabilecek ekstrapiramidal belirtiler için biperiden (maksimum 6 mg/gün) ve ajitasyon için benzodiazepin (maksimum 60 mg/gün

diazepam ve eşdeğeri) kullanımını serbest bırakılmıştır.

### Ölçekler

Hastalık şiddetini değerlendirmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, Kay ve ark. 1987) (30 madde, 1-7 puan), PANSS ile çakışan Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS extracted from PANSS, Overall ve Gorham 1962) (18 madde, 0-6 puan) ve Klinik Genel İzlenim-Şiddet Ölçeği (Clinical Global Impression-Severity Scale, CGI-S, Guy 1976) (1-7 puan) kullanılmıştır. PANSS eğitimi araştırma başlamadan önce bir gün süren bir eğitim süreci içinde video aracılığıyla yapılmıştır. Bu ortak eğitim programına alan koordinatörleri de dahil olmak üzere HÜTF ve DEÜTF'den toplam 6 kişi katılmıştır.

İlaçların güvenliğini değerlendirmek için ise UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser-The Committee on Clinical Investigations-Klinik Araştırmalar Komitesi) Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (Lingjaerde ve ark. 1987) (48 madde, 0-3 puan) ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale, ESRS, Chouinard ve ark. 1980) (12 madde, 1-4 puan) kullanılmıştır.

### Klinik Laboratuvar Tetkikleri

Bu testler tam biyokimya ve tam kan sayımıdır. Birinci muayenede ek olarak hepatit taraması (HBsAg, anti HBcIgM ve IgG) yapılmıştır. Tüm doğurgan kadınlarda yine 1. muayenede idrar veya kanda gebelik testi yapılmıştır.

### Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler

Veriler bilgisayara aktarılarak "SPSS for Windows" istatistik paket programında analiz edilmiştir. Ölçeklerle ilgili ön çalışmalardaki değerlendiriciler arası güvenilirlik Pearson korelasyonu ile saptanmıştır. Değerlendirmede gruplar arası ortalamaların karşılaştırılması için t testi (yapılan tüm t testleri 2 uçludur) kullanılmıştır. İki grup oranları arasındaki karşılaştırmada Ki kare testi kullanılmıştır. Ancak BPRS, PANSS, CGI-S, ESRS ölçekleri ve kilo ölçümünde olduğu gibi her hasta aynı değişken açısından farklı zamanlarda ve bir defadan fazla değerlendirildiği için tekrarlanmış ölçümler varyans analizi yapılmıştır.

PANSS'ın Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirliği oldukça yüksek bulunmuştur (Kostakoğlu ve ark. 1999). Yapılan ön çalışmalarda değerlendiriciler arası güvenilirlik korelasyon katsayısı UKU'nun Türkçe çevirisinde 0.76 ( $p<0.001$ ), ESRS'nin Türkçe çevirisinde ise 0.96 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

## BULGULAR

### Başlangıç Özellikleri

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. İki ilaç grubu (olanzapin-OLZ, klorpromazin-CPZ) arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalık özellikleri Tablo 2'de yer almaktadır. İki ilaç grubu arasında toplam hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedaviye başlandığından beri geçen süre 0 (hiç tedavi almamış) ile 22 yıl arasında değişmektedir. İlaç grupları arasında tedaviye başlama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Son atağın başlangıcından itibaren geçen en kısa süre bir ay olmuştur. Bu süre iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir.

Başlangıç hastalık şiddet puanlarının ortalamaları incelendiğinde (Tablo 3) tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Genel olarak hastalara bakıldığında kronik seyirli bir hastalık süreci göze çarpmakta ve karışık belirtiler (pozitif ve negatif) gösteren bir hasta grubuyla karşılaşıldığı görülmektedir. Tedaviye başlamadan önce varolan ekstrapiramidal belirtiler değerlendirildiğinde toplam ESRS puanlarında her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

### İlaç Kullanımı

İlaça uyum her iki tedavi grubunda da yüksek olmuştur. Tedavi süreci içinde kullanılan genel ortalama olanzapin günlük dozu 14.4 ( $\pm 3.36$ ) mg/gün olarak saptanmıştır. Hastalar tarafından kullanılan en düşük ortalama olanzapin dozu 10.0 mg, en yüksek ortalama olanzapin dozu ise 17.9 mg olmuştur. Tedavi süresi sonunda hastaların %50'sinin maksimum doz olan 20 mg/gün olanzapin kullandığı belirlenmiştir. Tedavi süre-

ci içinde kullanılan ortalama klorpromazin dozu ise 380.2 ( $\pm 118.98$ ) mg/gün olarak saptanmıştır. Kullanılan klorpromazinin en düşük ortalama dozu 228.57 mg, en yüksek ortalama dozu ise 507.14 mg olmuştur. Tedavi süresi sonunda hastaların %30'unun 700 mg /gün, %30'unun 300 mg/gün ve %20'sinin 550 mg/gün kullandığı belirlenmiştir. Gerek olanzapin gerek klorpromazin dozlarının tedavi süresince üst sınıra doğru titre edildiği gözlenmiştir.

### Benzodiazepin ve Antikolinergik İlaç Kullanımı

Tedavi seyri boyunca en az bir defa benzodiazepin kullananların olanzapin tedavisi alan hastalar arasında 6 kişi (%30), klorpromazin kullananlar arasında 4 kişi (%40) olduğu görülmüştür. Ek olarak, tedavi süresince olanzapin kullananlar arasında 1 kişi biperiden kullanırken, klorpromazin kullanan grupta 2 kişinin biperiden kullandığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını saptayabilmek için bu sayılar yeterli değildir.

### Tedavinin Etkisi

Araştırmaya katılan 30 hastadan 3 tanesi 6 haftalık tedavi süresi tamamlanmadan çalışmadan çıkmıştır. Bu hastalardan 2 tanesi olanzapin, 1 tanesi klorpromazin tedavisi almaya başlamış olan hastalardır. Olanzapin alan hastalardan birisi bir aile tartışması sonrası impulsif bir şekilde araştırma ilacıyla intihar girişiminde bulunduğu, diğeri ise ilk haftanın sonunda araştırmaya katılımı devam ettirmek istemediği için çalışmadan çıkmıştır. Klorpromazin kullanan hasta ise ilerleyen süre içerisinde psikotik belirtilerin ve ajitasyonun kontrol altına alınamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Diğer 27 hasta araştırma süresince düzenli olarak kontrollerine gelmiş ve tedaviye uyum göstermişlerdir. İlaçların etkisi ve güvenliğiyle ilgili tüm analizler çalışma süresini tamamlayan bu 27 hastanın verileri üzerinden yapılmıştır.

Tedavi süresinin sonundaki hastalık şiddet puanlarının ortalamaları Tablo 3'de görülmektedir. Bu ortalamalar tedaviye başlamadan önce saptanan ortalamalara göre düşüş göstermektedir. BPRS toplam, PANSS toplam, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji ve CGI-S puan ortalamalarına ilişkin tekrarlanmış ölçümlerin varyans analizi sonuçlarında ilaç de-

**TABLO 1.** Cinsiyet, Yaş, Yaşadığı Çevre, Medeni Durum ve Eğitime Göre Dağılım.

Özellik	OLZ (n: 20)	CPZ (n: 10)	Toplam (n: 30)
<b>Yaş, Ort. ± SS</b>	29.7± 8.4	35.5±9.2	31.6±9.0
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Erkek	13 (%65)	4 (%40)	17(%56.7)
Kadın	7 (%35)	6 (%60)	13(%43.3)
<b>Çevre, n (%)</b>			
Kırsal	2 (%10)	4(%40)	6(%20)
Kent	18 (%90)	6(%60)	24(%80)
<b>Medeni durum, n (%)</b>			
Evli	3 (%15)	4(%40)	7(%23.3)
Bekar	15 (%75)	4(%40)	19(%63.3)
Dul	–	1(%10)	1(%3.3)
Boşanmış	2 (%10)	1(%10)	3(%10)
<b>Eğitim, n (%)</b>			
Okuryazar değil	–	–	–
Okuryazar	–	–	–
İlkokul	2 (%10)	1(%10)	3(%10)
Orta-lise	14 (%70)	7(%70)	21(%70)
Yüksek	4 (%20)	2(%20)	6(%20)

ğişkeni temel etkisi ve ilaç ve zaman değişkenleri ortak etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak zaman değişkeni temel etkisi anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Haftalık kontrollerdeki verilere bakıldığında ise, her iki ilaç grubunun BPRS toplam (Şekil 1), PANSS toplam (Şekil 2), PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji ve CGI-S (Şekil 3) puan ortalamalarında altı haftalık tedavi süresince düşüş olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, her iki ilaç grubunda, tüm şiddet ölçeklerinin ortalama toplam puanlarında 6 haftalık tedavi süresi içinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Ancak, ilaç grupları arasında bu ölçeklerin puanındaki değişim açısından fark saptanmamıştır.

Tedaviye yanıt veren hastalar BPRS toplam puanında %40 veya daha fazla düşüş olan hastalar olarak kabul edildiğinde ise olanzapin tedavisine yanıt verenler %67.2, klorpromazin tedavisine yanıt verenler %33.3 olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren hastaların yanıt oranlarında görülen bu yarıyarıya farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $\chi^2 :2.7$ , sd:1).

### Tedavinin Güvenliği

Tedavinin güvenliği genel yan etkiler, ekstrapiramidal bulgular, kilo ve vital bulgulardaki değişimler ile laboratuvar bulgularındaki değişimler üzerinden ele alınmaktadır.

### Genel Yan Etkiler

UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile tedavi süresince görülen istenmeyen etkiler ve olası yan etkiler değerlendirilmiştir. Her bir madde 6 haftalık tedavi süresi içinde alınan şiddet puanları toplanmış, ortalamaları alınmış ve iki tedavi grubunda karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülen istenmeyen etkiler halsizlik ( $p<0.01$ ), duygusal kayıtsızlık ( $p<0.05$ ) ve poliüridir ( $p<0.05$ ). Saptanan diğer istenmeyen etkiler arasında iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre klorpromazin tedavisi alan hastalarda olanzapin tedavisi alan hastalara göre daha şiddetli halsizlik, olanzapin tedavisi alan hastalarda ise klorpromazin alan hastalara göre daha şiddetli duygusal kayıtsızlık ve poliüri görülmektedir. UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği ile taranan ve tedavi süresince yapılan haftalık değerlendirmelerde en az bir kez görülen istenmeyen etkilerin oranları Tablo 4'te yer almaktadır ve ilaç grupları arasındaki istenmeyen etkilerin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

### Ekstrapiramidal Belirtiler

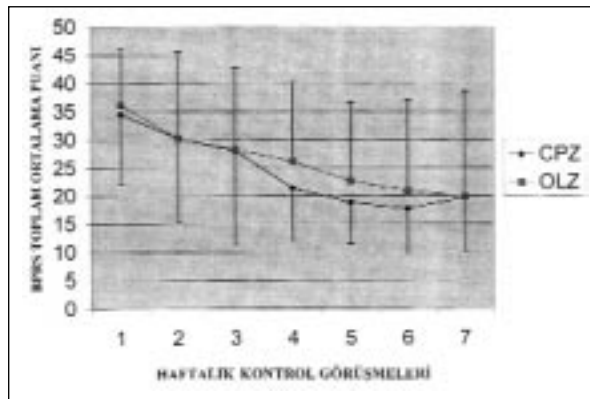
Bu belirtileri değerlendirmede ESRS toplam puanına ek olarak ESRS'nin uygulanmasıyla araştırılan parkinsonizm, akatizi ve diskinezi be-

**TABLO 2.** Hastalık Özellikleri Açısından Dağılım.

Özellik	OLZ (n: 20)	CPZ (n: 10)	Toplam (n: 30)
<b>Toplam hastalık süresi (ay), Ort. ± SS</b>	*104.7 ±78.1	112.2± 65.9	107.39± 72.79
<b>Toplam tedavi süresi (ay), Ort. ± SS</b>	*135.5± 137.7	93± 58.7	121.3 ±117.9
<b>Hastaneye yatış sayısı, Ort. ± SS</b>	2.5±2.2	2.8± 3.4	2.6 ±2.6
<b>Daha önce kullanılan tedavi, n (%)</b>			
Yok	1 (% 5)	4 (%40)	5(%16.7)
Klasik antipsikotik	19 (% 95)	6 (%60)	25 (%83.3)
Atipik antipsikotik	–	–	–
<b>DSM IV tanısı, n (%)</b>			
Dezorganize	3 (%15)	1 (%10)	4 (%13.3)
Katatonik	–	–	–
Paranoid	14 (% 70)	8 (%80)	22 (%73.3)
Rezidüel	3 (%15)	1 (%10)	4 (%13.3)
Ayrışmamış	–	–	–
<b>Son atak başlangıcından beri geçen süre (ay), Ort. ± SS</b>	32.9± 68.5	60.9± 83.6	42.2±73.7

\*n= 18

lirtileri altgruplar halinde incelenmeye alınmıştır. Her iki ilaç grubunun ESRS, parkinsonizm, akatizi ve diskinezi altgrup toplam puan ortalamalarında ilişkin tekrarlanmış ölçümler varyans analizi sonuçlarına göre, 6 haftalık tedavi süresi içinde sadece zaman değişkeni temel etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (ESRS ve parkinsonizm:p<0.05, akatizi: p<0.001, diskinezi: p=0.53). Ancak, ilaç değişkeni temel etkisi hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ilaç ve zaman değişkenleri ortak etkisi ise sadece parkinsonizm alt grup toplam puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Sonuç olarak, ilaç grupları arasında sadece parkinsonizm belirtilerindeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

**ŞEKİL 1.** BPRS Toplam Puanındaki Haftalık Değişim Seyri.

Tedavi süresinin sonunda toplam ESRS puan ortalamaları değerlendirildiğinde her iki grupta da ortalama ESRS toplam puanlarının tedaviye başlanmadan önce saptanan puanlara göre azaldığı gözlenmiştir (Tablo 3).

Haftalık kontrollerdeki verilere bakıldığında ise parkinsonizm, akatizi ve diskinezi belirtileri puan ortalamalarında altı haftalık tedavi süresince düşmüştür. Tedaviye başlanmadan önce hastalarda varolan parkinsonizm, akatizi ve diskinezi belirtileri her iki ilaç grubunda tedavi sürecinde giderek azalmaktadır. Ancak klorpromazin tedavisi alan grupta ilk haftada parkinsonizm belirtilerinde geçici bir artış olduğu görülmektedir (Şekil 4). Tekrarlanmış ölçümler varyans analizi sonuçlarına göre olanzapin grubunda parkinsonizm belirtilerindeki azalmanın klorpromazin grubuna göre daha fazla olmasının klorpromazin grubundaki bu geçici artışla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

### Kilo ve Vital Bulgular

Kilo artışı açısından iki tedavi grubu arasında ilaca bağlı bir fark bulunmamıştır. Toplam kilo ortalamalarına yönelik tekrarlanmış ölçümler varyans analizi sonuçlarına göre ilaç değişkeni temel etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Zaman değişkeni temel etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). İlaç ve zaman değişkenleri ortak etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi seyri boyunca hastaların kilosunun her iki tedavi grubunda da

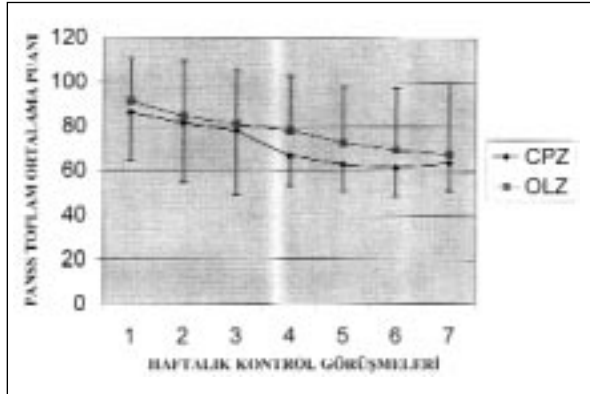
**TABLO 3.** İlk ve Son Değerlendirme Hastalık Şiddeti ve ESRS Puanları.

Ölçek ve İlaç	İlk Değerlendirme Puanları (OLZ n:18, CPZ n: 9) Ort.± SS	İlk Değerlendirme Puanları (OLZ n:18, CPZ n: 9) Ort.± SS
<b>BPRS Toplam</b>		
OLZ	35.6 ± 10.8	19.8±18.9
CPZ	34.4±14.2	19.7±9.7
<b>PANSS Toplam</b>		
OLZ	91.5±19.2	67.6±32.0
CPZ	85.6±22.2	63.7±12.6
<b>PANSS Pozitif</b>		
OLZ	23.6±6.2	15.9±7.9
CPZ	21.6±6.5	16.7±5.5
<b>PANSS Negatif</b>		
OLZ	23.0±8.3	19.0±10.0
CPZ	21.6±8.0	14.4±3.3
<b>PANSS Genel Psikopatoloji</b>		
OLZ	47.2±12.4	34.4±17.2
CPZ	44.1±12.1	33.9±7.0
<b>CGI-S</b>		
OLZ	5.2±0.7	3.9±1.5
CPZ	5.1±0.6	4.3±0.7
<b>ESRS Toplam</b>		
OLZ	15.3±4.0	12.6±1.2
CPZ	15.0±4.2	13.6±2.1

arttığı gözlenmektedir. Olanzapin tedavisi alan grupta altı haftalık tedavi süresince ortalama kilo artışı 2.3 kg ve %3.3 iken, klorpromazin grubunda 3.4 kg ve %5 olarak saptanmıştır. Ortostatik hipotansiyon tedavi seyri boyunca olanzapin kullanan hastalarda hiç görülmezken klorpromazin kullanan 10 hastanın 6'sında değişik kontrollerde görülmüştür.

### EKG Bulguları

Tedavi süreci içinde her iki grupta da ilk kontrol ve son kontrolde elde edilen EKG bulguları tüm hastalarda normaldir.

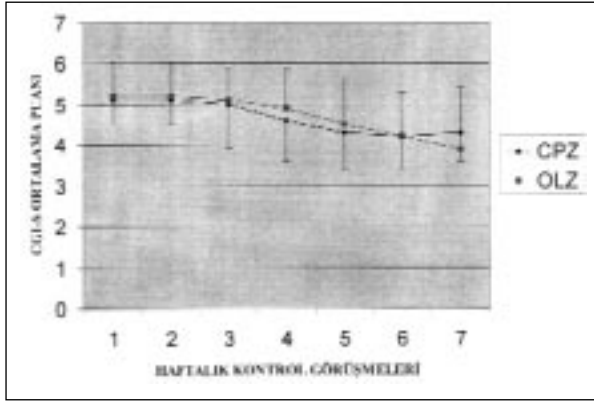
**ŞEKİL 2.** PANSS Toplam Puanındaki Haftalık Değişim Seyri.

### Laboratuvar Bulguları

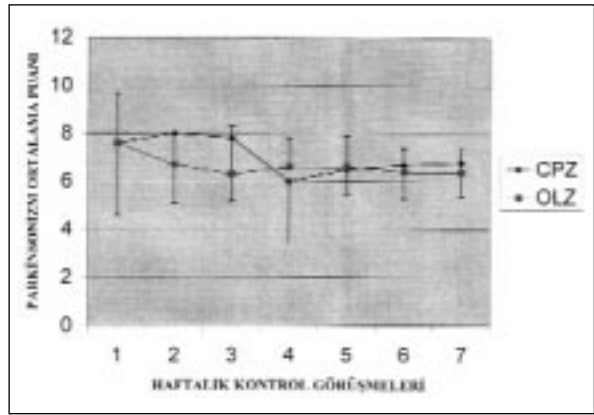
Toplam hasta sayısındaki kısıtlılık nedeniyle son kontrolde saptanan anormal laboratuvar bulgularıyla ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır. Olanzapin tedavisi alan hastalardan 3 kişide karaciğer transaminazlarından alanin aminotransferazda (ALT) tedavi öncesi değerlere göre 3-5 kat artış, 2 kişide de aspartat aminotransferazda (AST) tedavi öncesi değerlere göre 2 kat artış saptanmıştır. Transaminazların yüksek saptanması üzerine yapılan tetkiklerde (anti-HAV IgM, HbsAg tekrarı ve anti HCV) bulgular normaldir. Bu hastalarda enzim yükselişleriyle ilgili klinik herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Hastaların izlemlerinde enzim düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Tedavi öncesinde de mevcut olmaları nedeniyle, total kolesterol değerlerindeki artış ve hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) değerlerindeki düşüşlerin bu hastalarda tedaviyle ilgili olduğu düşünülmemiştir. Tablo 5'de olanzapin ve klorpromazin tedavisi alan hastaların son kontrollerinde saptanan anormal laboratuvar bulguları görülmektedir.

### TARTIŞMA

Bu araştırmanın etkiyle ilgili bulguları şimdiye kadar gerçekleştirilen, olanzapinin haloperidol



ŞEKİL 3. CGI-S Ortalama Puanındaki Haftalık Değişim Seyri.



ŞEKİL 4. Parkinsonizm Belirtileri Puanındaki Haftalık Değişim Seyri.

(Beasley ve ark. 1996a, 1997a, Tollefson ve ark. 1997), risperidon (Tran ve ark. 1997) ve tedaviye dirençli şizofren hastalarda klorpromazinle karşılaştırıldığı (Conley ve ark. 1998) etki ve güvenlik çalışmalarının bulgularıyla kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Bu karşılaştırmaların önemli ve anlamlı olduğu düşünülmekle birlikte Türkiye çalışma grubunun bulguları hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle tek başına bazı konulara açıklık getirmekte sınırlı kalmaktadır. Bu araştırma sadece Türkiye’de iki merkezde yürütülmüş olmakla beraber, benzer araştırmalar ilaç firması tarafından Mısır, Fas ve Birleşik Arap Emirliklerinde de gerçekleştirilmiştir. Diğer merkezlerin sonuçlarına katılarak oluşturulacak olan bulgu havuzunun daha kapsamlı incelemelere kaynak olacağı yadsınamaz. Yine de burada sunulan bulguların olanzapinin sistemli bir çalışmada Türkiye’de ilk defa kullanılması sonucunda elde edildiğinden önemli olduğu düşünülmektedir (Kostakoğlu 1998).

Araştırma grubuna katılan hastaların hasta ve hastalık özellikleri incelendiğinde bu bulguların yukarıda bahsedilen ilk dört ana etki ve güvenlik çalışmasında eş ilaç dozlarını alan hastaların hasta ve hastalık özellikleri bulgularına benzediği göze çarpmaktadır; çalışmadaki hastalarda ortalama yaşın 31.6 bulunması, cinsiyetin %57 oranıyla erkek tarafında ağırlıklı olması, ortalama 107 ay olan hastalık başlama süresinin kronik bir hastalık sürecine işaret etmesi ve %73 oranıyla paranoid tip şizofren hastaların çoğunlukta olması benzeyen ana özelliklerdir. Ancak Conley ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında yaş ortalamasının bu ve diğer çalışmalara göre bir miktar daha yüksek olduğu ve hastaların çoğunluğunu ayırtmamış tipin oluşturduğu gözlenmektedir. Araştırmaya katılan hastaların çoğunun (%80) kent bölgesinde yaşıyor olması bir rastlantıdan çok araştırmaya katılmayı kabul eden ve hastaneye yatırılmayan hastaların haftalık kontrollere gelebilme imkanlarıyla ilişkili olarak düşünülmüştür. Hastaların hepsinin bir düzeyde okur yazar olması, aynı grup hastada eş zamanlı yürütülen bir çalışmada yazarak doldurmaları gereken materyal olmasıyla ilgilidir. Hastaların çoğunun (%63.3) bekar olması genel şizofreni popülasyonunun özelliklerine uymaktadır (Eğrilmez 1993).

İlk değerlendirmedeki hastalık şiddeti puanları gözönüne alındığında BPRS toplam puan ortalamaları Beasley ve arkadaşlarının (1996a, 1997a) çalışmalarında Türkiye çalışması bulgularına göre bir miktar daha yüksek, Tollefson ve arkadaşları (1997) ile Tran ve arkadaşlarının (1997) çalışmalarının bulgularında ise benzer bulunmuştur. Conley ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında ise BPRS toplam puan ortalamaları bizim çalışmamıza göre oldukça yüksektir, ancak tedaviye dirençli hasta grubu için bu beklenebilecek bir sonuçtur.

Çalışmadaki olanzapin ve klorpromazinin etkisi kıyaslandığında altı haftalık tedavi dönemi sonrası her iki tedavinin de tüm belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağladığı saptanmıştır; tüm şiddet ölçen ölçeklerin (BPRS toplam, PANSS toplam, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel psikopatoloji, CGI-S) puanlarında zaman içinde düşüş göze çarpmaktadır. Ancak bu düzelme pozitif, negatif ve genel psikopatoloji belirtilerinde her iki tedavi grubunda da aynı boyutta olmuştur.

**TABLO 4.** UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğine Göre Beklenmeyen Olayların İki Tedavi Grubu Arasındaki Oranları.

Beklenmeyen Olaylar	OLZ (n: 18)	CPZ (n: 9)
<b>1) RUHSAL:</b> Konsantrasyon sorunları	%83.3	% 77.8
Halsizlik	% 66.7	% 100
Uyku Hali	% 58.8	% 77.8
Unutkanlık	% 50	% 44.4
Depresyon	% 72.2	% 77.8
Gerginlik	% 83.3	% 88.9
Uyku süresinde uzama	% 61.1	% 77.8
Uyku süresinde azalma	% 27.8	% 55.6
Rüya görmeye artış	% 33.3	% 44.4
Duygusal kayıtsızlık	% 44.4	% 11.1
<b>2) NÖROLOJİK:</b> Distoni	% 11.1	% 22.2
Rijidite	% 5.6	% 11.1
Hipokinezi/Akinezi	% 16.7	–
Hiperkinezi	% 11.1	–
Tremor	% 22.2	% 22.2
Akatizi	% 11.1	% 44.4
Paresteziler	% 16.7	% 22.2
<b>3) OTONOMİK:</b> Akomodasyon bzk.	% 22.2	% 22.2
Artmış salivasyon	% 22.2	–
Azalmış salivasyon	% 55.6	% 100
Bulantı/Kusma	% 50	% 22.2
İshal	% 11.1	–
Kabızlık	% 44.4	% 66.7
İşeme sorunları	% 11.1	% 22.2
Poliüri/Polidipsi	% 55.6	% 22.2
Ortostatik başdönmesi	% 38.9	% 33.3
Çarpıntı	% 22.2	% 11.1
Terlemede artış	% 22.2	% 33.3
<b>4) DİĞER:</b> Kilo artışı	% 88.9	% 88.9
Kilo kaybı	% 44.4	% 33.3
Menoraji	% 16.7*	% 20**
Amenore	% 33.3*	% 40**
Galaktore	% 0	% 11.1
Cinsel istekte artma	% 16.7	% 22.2
Cinsel istekte azalma	% 22.2	% 44.4
Ereksiyon bozukluğu	% 9.1***	% 0****
Ejerkülasyon bozukluğu	% 18.2***	% 0****
Orgazm sorunları	% 5.9	% 12.5
Vajende kuruluk	% 0*	% 20**
Baş ağrısı: a) Gerilim	% 22.2	% 22.2
b) Migren	% 5.6	% 22.2
c) Diğer	% 16.7	% 44.4

\*n: 6 \*\*n:5 \*\*\*n:11 \*\*\*\*n:3

Olanzapinin, Tollefson ve arkadaşlarının (1997) çalışması haricinde, bahsedilen diğer etki saptama çalışmalarında da kıyaslandığı ajanlara göre pozitif belirtilerdeki düzelmeye üstün olduğu gösterilememiştir. Ancak araştırmamızın verileri, Dossenbach (2000)'in çalışmasında da kullanılmış ve araştırmaya, ilk görüşmelere katılıp daha sonraki değerlendirmelere katılmayan 3 hasta da dahil edilmiştir. Bu çalışmada veriler LOCF (last analysis carried forward), yöntemiyle incelenmiştir. Sonuçta PANSS pozitif altölçe-

ğinde olanzapin tedavisi alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı üstünlükte düzeldiği saptanmıştır (p=0.035). Yine bu analizle CGI-S puanlarının da sadece olanzapin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzeldiği bulunmuştur (Dossenbach 2000). Diğer etkililik sonuçları açısından her iki çalışma bulguları arasında bir farklılık yoktur. Bu temel fark çalışmadan çıkan hastaların analize katılıp katılmaması ve uygulanan istatistiksel yöntem farklılığı ile ilgilidir.

**TABLO 5.** Son Kontrolde Saptanan Anorma Laboratuvar Bulguları.

Bulgular	OLZ (n: 18)	CPZ (n: 9)
	n	n
ALP ↑	–	1
ALT ↑	3	–
AST ↑	2	–
Total Kolesterol ↑	2	3
Lökosit sayısı ↑	1	–
CK ↓	1	–
Hb ↓	1	–
Hct ↓	1	–

Açıklamalar: ALP: Alkalen fosfat ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz  
CK: Kreatin fosfokinaz Hb: Hemoglobin Hct: Hematokrit  
↑: değerde artış  
↓: değerde düşüş

Ancak, Beasley ve arkadaşları (1996a), Tollefson ve arkadaşları(1997), Tollefson ve Sanger (1997) ile Tran ve arkadaşlarının (1997) çalışmalarında olanzapin negatif belirtileri düzeltmede karşılaştırıldığı ajanlara göre üstün bulunmuştur. Bu çalışmalarda negatif belirtilerde üstünlük gösteren olanzapin dozları Türkiye çalışmasındaki ortalama olanzapin dozuna (17.9 mg) eşdeğer dozlardır. Yeni atipik antipsikotiklerin etki ve ekstrapiramidal yan etkilerini plasebo ve haloperidolle kıyaslayan bir meta-analiz çalışmasında negatif belirtilerin düzelmesinde olanzapinin haloperidole üstün olduğu belirtilmektedir (Leucht ve ark. 1999). Genel olarak atipik antipsikotiklerin negatif belirtilerde daha etkili olduğu yorumu çeşitli çalışmalara dayanılarak yapılmakla beraber atipik antipsikotiklerde bu üstünlüğün gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (ör:Peuskens ve Link 1997-quetiapin, Beasley ve ark. 1997a-olanzapin, Buchanan ve ark. 1998-klozapin). Klorpromazinle olanzapinin karşılaştırıldığı tek diğer çalışmada da (Conley ve ark.1998) gerek pozitif, gerek negatif belirtilerde iki ilaç grubu arasında etki farkı bulunmamıştır, ancak bu çalışmanın tedaviye dirençli hasta grubunu kapsadığı gözönünde tutulmalıdır. Türkiye çalışmasında da olanzapinin negatif belirtiler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ve üstün etkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak kesin sonuca varabilmek için olgu sayısının artırılması gerekmektedir.

Bu çalışmaya ait etkililik bulguları psikofarmakoloji alanındaki yeniliklere rağmen klorpromazin gibi eski ve tipik antipsikotiklerin şizofreni tedavisinde yerini koruyabileceğine işaret etmektedir. Ancak tedavi seçiminde etki kadar kullanılan ilaçların yan etki profilleri de önem taşımaktadır. Herşeyden önce hastanın tedaviye uyuncunda o tedavinin en az yan etki ile kullanılabilirliği önem taşımaktadır. Bu çalışmada her iki tedavi grubundaki hastaların da tedaviye uyuncu yüksek bulunmuştur. İlaça uyumun iyi olmasında, tedavi süresi içinde yakın izlem, ilgi ve gerektiğinde hastaneye yatırmanın rolü olabilir.

Tedaviye uyumun iyi olmasında ilaçların yan etki profillerinin tolere edilebilir olmasının da rolü vardır. Bu çalışmada yer alan tedavi ajanlarının yan etki profillerini değerlendirmede UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğiyle saptanan ve tedavi sırasında ortaya çıkan beklenmeyen olaylar verileri kullanılmıştır. Tartışılacak olan ve UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğiyle saptanan belirtilerin tümünün iki tedavi grubundaki oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuç Dossenbach'ın (2000) bulguları ile de tutarlıdır.

Tedavi sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerden halsizlik şiddetinin klorpromazin grubunda yüksek bulunması , bu ajanın bilinen yüksek sedatif özelliğiyle (Kayaalp 1998) uyumlu bir sonuçtur. Conley ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında da gerek olanzapin gerek klorpromazinin yüksek oranda uyuşukluk ve halsizlik yaptığı bulunmuş ve iki tedavi grubu arasında bu yan etkinin sıklığında fark görülmediği belirtilmiştir; bu çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer bir şiddet karşılaştırması yapılmadığından, yukarıda sözü edilen halsizlik bulgusunu karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Gerek klorpromazinin (Kayaalp 1998), gerek olanzapinin (Bymaster ve ark. 1996) histaminerjik (H<sub>1</sub>) reseptörlere olan yüksek afiniteleri bir yan etki olarak halsizliğin görülmesini açıklamaktadır.

Antikolinergik yan etkileri belirgin olan bir antipsikotik ajan olarak (Kayaalp 1998) bu çalışmada klorpromazin grubunda yüksek oranlarda kabızlık, işemeyle ilgili sorunlar, akomodasyon bozukluğu ve ağız kuruluğu görülmesi beklenebilecek sonuçlardır. Olanzapin grubunda da bu yan etkilerin yüksek olduğu görülmektedir (Tab-

lo 4). Olanzapin, reseptör bağlanma özellikleri nedeniyle aynı zamanda güçlü antikolinergik yan etkileri olması beklenen bir ajandır; bu yüzden bu çalışmanın bulguları çeşitli çalışmalarla benzerlik göstermektedir (Beasley ve ark. 1996a, 1996b, Tran ve ark. 1997, Tollefson ve ark. 1997). Bu çalışmada, antikolinergik yan etkilerin çoğunun sıklığı arasında da yine klorpromazin ve olanzapin grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır; ancak iki grubun ağız kuruluğu oranları arasında klorpromazinin aleyhine neredeyse iki kat fark olması dikkat çekicidir.

Olanzapin tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı ve daha fazla şiddette poliüri görülmesi beklenmeyen bir bulgudur. Olanzapini üreten firmanın olanzapin özel dosyasında poliürinin ciddi bir istenmeyen etki olarak sadece bir kişide görüldüğü belirtilmektedir. Olanzapinin güvenliğinin incelendiği birçok çalışmada da (Beasley ve ark. 1996a, 1996b, Tran ve ark. 1997, Tollefson ve ark. 1997, Conley ve ark.1998) poliüri bildirilmemektedir. Yine olanzapin grubunda istatistiksel olarak daha fazla şiddette görülen duygusal kayıtsızlığın da sedatif etkilerle birlikte giden bir yan etki olması mümkündür.

Her iki tedavi grubunda da yüksek oranlarda görülen depresyon ve gerginlik belirtileri temel psikopatolojiyle ilgili olabileceği gibi ilaç yan etkilerine bağlı sekonder negatif belirtiler olarak da ele alınabilir.

Tedavi sırasında gözlenen cinsel sorunlar olanzapin grubunda %22.2, klorpromazin grubunda %44.4 oranında görülen cinsel istekte azalma dışında düşük oranlardadır. Fenotiyazinin erkeklerde cinsel isteği azalttığı bildirilmiştir (Mitchell ve Popkin 1982). Olanzapin için ise bu yönde bir bilgi bulunmamaktadır (Beasley 1997, Casey 1997). Cinsel istekte azalmanın tedavi edilmemiş şizofrenlerde de yüksek oranda görüldüğü ve tedaviyle düzelebileceği de bildirilmektedir (Aizenberg ve ark. 1995). Bu nedenle şizofren hastalarda cinsel işlevler ele alınırken temelde varolabilecek sorunlar da gözününde tutulmalıdır.

Amenore yakınmasını getiren kadın hastaların hepsinde araştırmanın ilk değerlendirmesinde de amenore olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada her iki tedavi grubunda da bulunan yüksek amenore oranında bu durumun rolü olabilir. Prolaktin dü-

zeyindeki muhtemel yükselme her iki tedavi grubunda da görülen amenoreyi açıklayabilir; ancak olanzapinin prolaktin seviyesi üzerindeki etkisinin az ve geçici olduğunun belirtilmesi (Beasley ve ark. 1996a, 1997a, Tollefson ve ark. 1997), bu grupta görülen amenore ile ilgili soru işaretleri oluşturmaktadır. Kullanılan tedavi ajanlarının bu yan etkiye, tek başlarına, ne ölçüde katkılarının olduğunu saptamak, tedavi başlangıç ve sonundaki prolaktin düzeylerini ölçmeden üzerinde yorum yapılabilecek bir konu değildir.

Ekstrapiramidal belirtilerde her iki tedavi grubunda da zaman içerisinde düzelme görülmektedir. Benzer biçimde, Conley ve arkadaşlarının (1998) gözlemlerinde de ekstrapiramidal belirtiler gerek olanzapin gerek klorpromazin tedavi gruplarında tedavi süresi içinde azalmış, ancak klorpromazin grubunda ekstrapiramidal belirtilerin daha fazla olduğu bulunmuştur.

Klorpromazin, düşük güçlü bir antipsikotik olarak ekstrapiramidal belirtilere diğer tipik antipsikotiklere kıyasla daha az neden olan bir ilaçtır (Kayaalp 1998). Bu çalışmada tedavi süresi içinde olanzapin grubunda olduğu gibi klorpromazin grubunda da daha önceden varolan ekstrapiramidal belirtilerde düzelme olduğu görülmektedir. Parkinsonizm belirtilerinde ilk hafta içinde geçici bir artışa neden olmakla beraber, genel seyir içinde bir atipik antipsikotik ajanla kıyaslanabilecek düzeyde az ekstrapiramidal belirtilere neden olduğu gösterilmiştir.

Araştırma başlangıcında varolan diskinetik hareketlerin her iki ilaç grubunda da anlamlılığa yakın düzeyde, bir miktar azaldığı ve bu azalmanın boyutunda iki ilaç grubu arasında fark olmadığı görülmektedir. Benzer bir bulgu Beasley ve arkadaşlarının (1996a) çalışmasında olanzapin ve haloperidol tedavi gruplarıyla da görülmektedir. Burada kesilme diskineziye ait belirtilerin düzelmesine işaret edilmektedir. Aynı yorum olanzapin ve klorpromazinin diskineziyle ilgili bulguları için bu çalışmada da yapılabilir.

Bu çalışmada olanzapin ile 2.3 kg olarak bulunan ortalama kilo artışı diğer çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir (Beasley ve ark. 1996a, 1996b, 1997a, Tollefson ve ark. 1997). Olanzapin ve klozapin atipik antipsikotikler içinde en çok kilo alımına neden olan ajanlar olarak bilinmekte ve kilo alımının olanzapinin en çok problem yaratan yan etkisi olabileceği belir-

tilmektedir (Collaborative Working Group 1998, Tran ve ark. 1997). Klorpromazinin diğer antipsikotik gruplarıyla yan etki açısından kıyaslandığı kapsamlı bir çalışma bulunmaktadır (Bhavnani ve Levin 1996). Bu çalışmada kilo artışının atipik antipsikotik (klozapin) grubunda en yüksek oranda (%100) olmak üzere, tüm gruplarda (yüksek, düşük, orta potanslı tipik) olduğu belirtilmektedir. Bu bulgular ışığında beklenen aksine bizim çalışmamızda kilo artışı açısından tipik (klorpromazin) ve atipik (olanzapin) antipsikotikler arasında fark saptanmamıştır.

Her ne kadar gerek olanzapin (Beasley 1997), gerek klorpromazin (Kayaalp 1998) kullanımı sırasında EKG bulgularında değişiklikler görülebileceği bildirilse de, bu çalışmada her iki ilaç grubunda da kardiyak iletim veya ritm sorunlarına rastlanmamıştır. Olanzapin ile herhangi bir kardiyak iletim veya ritm sorununun görülmemesi çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (Beasley ve ark. 1997a, Tran ve ark. 1997).

Ortostatik başdönmesi yakınması her iki tedavi grubunda da görülmekle beraber (Tablo 4), ortostatik hipotansiyon bulgusu değişik kontrollerde sadece klorpromazin grubunda ortaya çıkmıştır. Olanzapin kullanan hastalarda ortostatik hipotansiyona rastlanmamış olması diğer çalışmalardan alınan sonuçlar ile uyumludur (Beasley 1997). Klorpromazin tedavisi alanlarda ortostatik hipotansiyona rastlanması da bu ajan açısından

beklenen bir bulgudur (Kayaalp 1998). Benzer şekilde, Conley ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında da klorpromazinin olanzapine göre daha fazla ortostatik değişikliklere neden olduğu bulunmuştur.

Her iki ilaçla ilgili olarak herhangi bir hematolojik probleme rastlanmaması beklenen bir bulgudur. Klozapine benzeyen bir kimyasal yapısının olması, ancak klozapin gibi agranülositoz riskinin olmaması, atipik antipsikotikler içinde olanzapin için ilginç bir bulgudur.

Laboratuar bulgularında diğer dikkat çeken bir bulgu da olanzapin alan hastalarda görülen karaciğer transaminazlarındaki artıştır. Antipsikotikler ilk geliştirildiğinden beri tedavi sırasında ortaya çıkan karaciğer işlev bozuklukları dikkat çekmektedir. Bu çalışmada olanzapin ile görülen transaminaz düzeyindeki yükselmelerin ilk haftalarda oluşup daha sonra normal düzeylere düşmesi Casey'nin (1997) belirttiği seyir ile benzerlik göstermiştir.

Sonuç olarak, her iki antipsikotik ajanın tedavi için seçimi ve uygulanmasında bu bulgular ve izlenimlerden faydalanılabilir. Klorpromazin antipsikotik tedavide yerini koruması gereken bir ajandır; olanzapinin de yeni bir antipsikotik ajan olarak oldukça olumlu bir yan etki profiliyle, en az eski ajanlar kadar etkili olarak kullanım sahası bulacağı söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (APA) (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. Baskı. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Aizenberg D, Zemihlany Z, Dorfman-Etrag P ve ark. (1995) Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 56: 137-141.
- Beasley CM, Tollefson G, Tran PV ve ark. (1996a) Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, 14: 111-123.
- Beasley CM, 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 (1997) Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry*, 15: 19-21.
- Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM ve ark. (1997a) Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacology*, 7: 125-137.
- Beasley CM, Tollefson GD ve Tran PV (1997b) Efficacy of

olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 10): 7-12.

Bhavnani SM ve Levin GM (1996) Antipsychotic agents: a survey of the prevalence, severity and burden of side effects. *Int Clin Psychopharmacol*, 11: 1-12.

Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B ve ark. (1998) Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*, 155: 751-760.

Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF ve ark. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14: 87-96.

Casey DE (1997) The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 10): 55-62.

Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L (1980) Extrapyrmidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci*, 7: 233.

Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations (1998) Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 12) 17-22.

Conley RR, Tamminga CA, Bartho J ve ark. (1998) Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia.

Am J Psychiatry, 155: 914-920.

Dossenbach M (2000) Olanzapine vs. chlorpromazine- 6 weeks treatment of acute schizophrenia. J Eur College Neuropsychopharmacol, abstrakt P.2.119, 10 (Suppl 3):329.

Eğrilmez A (1993) Yatarak tedavi gören şizofrenik hastaların sosyodemografik özellikler ve psikotik semptomatoloji açısından değerlendirilmesi. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, Bursa, s. 29.

Fulton B ve 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.

Guy W (1976) ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, CDHEW No: 76-338, US Department of Health, Education and Welfare, Rockville, MD, S. 217-222.

Kane J, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry, 45: 789-796.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA ve ark. (1994) Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry, 7. Baskı, Baltimore, William and Wilkins, s. 940-960.

Kay SR, Fiszbein A ve Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull, 13: 261-276.

Kayaalp O (1998) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji . 8. Baskı, cilt 2, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, s. 934-955.

Kostakoğlu AE (1998) Şizofrenik hastalarda olanzapin ve klorpromazinin etki ve emniyetinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi, 14:23-32.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D ve ark. (1999) Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. Schizophr Res, 35: 51-68.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) The UKU side effect rating scale. Acta Psychiatr Scand 76 (Suppl) 334: 1-100.

Mitchell JE ve Popkin MK (1982) Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. Am J Psychiatry, 139: 633-637.

Overall JE ve Gorham DR (1962) Brief psychiatric rating scale. Psychol Rep, 10: 799-812.

Peuskens J ve Link C.G.G (1997) A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 96: 265-273.

Satterlee WG, Dellve MA, Beasley CM ve ark. (1996) Effectiveness of olanzapine in long term continuation treatment (poster). 20th. Congress of the International College Neuropsychopharmacology (CINP), Haziran 23-27, Melbourne, Avustralya.

Tollefson GD (1997) Concluding remarks. Clin J Psychiatry, 58 (Suppl 10): 73.

Tollefson GD, Beasley CM, 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 ve Sanger TM (1997). Negative symptoms : a path analytic approach to a double blind, placebo and haloperidol controlled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry, 154: 466-474.

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 Psychopharmacology, 17: 407-418.