

YATARAK TEDAVİ GÖREN ŞİZOFRENİK HASTALARDA OLANZAPİNLE RİSPERİDONUN KARŞILAŞTIRILMASI

A COMPARATIVE STUDY OF OLANZAPINE AND RISPERIDONE IN THE TREATMENT OF SCHZOPHRENIC INPATIENTS

Ali ÇAYKÖYLÜ, Şenol ANAÇ, Doğan GÜLTEKİN, İsmet KIRPINAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmada yatan şizofrenik hastalarda olanzapin ve risperidonun kısa süreli kullanımlarında etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışma psikiyatri kliniğine yatırılarak tedavi altına alınan ve en az 2 ay öncesinde psikotrop ilaç tedavisi almamış şizofrenili hastalarda gerçekleştirildi. Hastalara seçkisiz olarak olanzapin ve risperidon verildi. Hastaların tedaviye başlamadan önce ve her hafta için BPRS (Kısa psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği) skorları belirlendi. Hastalar tarafından bildirilen yada çalışmacılar tarafından gözlenen ve sorgulanan yan etkiler kaydedildi. Ekstrapiramidal sendrom belirtileri Simpson-Angus Ölçeği (SAS) kullanarak değerlendirildi.

Bulgular: İlk üç haftadaki antipsikotik etkinlik açısından iki ilaç arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadı. Yan etkiler açısından da önemli bir farklılık olmamasına rağmen risperidonla ekstrapiramidal, olanzapinle iştah ve kilo artışı gibi belirtilerin daha sık olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu iki ilacın antipsikotik etkinlik ve yan etkiler açısından benzerlik gösterdiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Olanzapin, Risperidon, Antipsikotik etkinlik, İlaç yan etkileri

Summary

Objective: The aim of this study was to compare olanzapine and risperidone in terms of short-term antipsychotic efficiency and side effects in schizophrenic inpatients.

Method: These two drugs were randomly given to the patients who had not taken any psychotropic drugs, at least for the last two months. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores of the patients were determined before the treatment. Along with the treatment, this process was repeated once a week. All side effects, which had been reported by the patients themselves, or observed and questioned by us, were recorded. Extrapyramidal syndrome were determined by using Simpson-Angus Scale (SAS).

Results: In the first three weeks, no significant difference of antipsychotic efficiency and side effects was observed between the two drugs. However, extrapyramidal side effects were observed to be more common in the patients taking risperidone, and increased appetite and weight gain in those taking olanzapine.

Conclusion: The antipsychotic efficiency and side effects of risperidone and olanzapine were almost similar.

Key words: Olanzapine, Risperidone, Antipsychotic efficiency, Drug side effects

Tablo1. Olanzapin ve Risperidon Kullanan Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

	Olanzapin (n=28)		risperidon (n=24)	
cinsiyet				
erkek	16	%57.1	17	%70.8
kadın	12	%42.9	7	%29.2
medeni durum				
bekar ve diğ.	17	%60.7	14	%58.3
evli	11	%39.3	10	%41.7
eğitim durumu				
ilk	15	%53.6	8	%33.3
orta	9	%32.1	11	%45.8
yüksek	4	%14.3	5	%20.8
yaşadığı yer				
köy	7	%25	2	%8.3
ilçe	9	%32.1	4	%16.7
il	12	%42.9	18	%75
alt tanı(şizofreni)				
dezorganize	1	%3.6	2	%8.3
paranoid	17	%60.7	14	%58.3
ayrışmamış	7	%25	4	%16.7
rezidüel	3	%10.7	4	%16.7
ortalama ilaç dozu (mg/gün)	12.23±4.68		4.66±1.43	
ortalama yaş	31.17±9.36		32.08±10.72	
ort. has. süresi(yıl)	7.26±6.89		4.87±5.66	
ort. yat. süresi(gün)	36.35±20.29		37.95±15.89	

Giriş

Atipik antipsikotik terimi orijinal olarak hayvan modellerinde antipsikotik etkinlik oluşturan ancak katalepsi yapmayan ilaçları tanımlamak için kullanılmıştır (1). Bu ilaçlara potansiyel olarak geleneksel antipsikotiklerden daha iyi antipsikotik cevap alındığı ve hastalar tarafından daha iyi tahammül edilebildikleri kabul edilmektedir (1-5). Atipik antipsikotiklerin öncüsü klozapindir. Klozapinin klinik etkinliğinin gösterilmesinden sonra benzer etkili yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldıklarında atipik antipsikotiklerin psikotik hastalarda pozitif belirtilerde olduğu kadar negatif belirtilerde de düzelme sağladığı, kognitif test puanlarında orta derecede daha fazla düzelme yaptıkları, daha düşük düzeyde ekstrapiramidal belirtilere (EPS=Extrapyramidal Symptoms) neden oldukları ve daha iyi tolere edildikleri bildirilmektedir (1,6).

Risperidon ve olanzapin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan ve atipik olarak tanımlanan yeni kuşak antipsikotiklerdir (7).

Risperidon bir benzisoksazol türevidir. Hem 5-HT_{2a} hem de D₂ reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. Şizofrenide pozitif belirtiler de olduğu kadar negatif belirtilerin tedavisinde de etkin olduğu bildirilmektedir

(3, 8, 9). Günlük 4-8 mg dozlarda kullanıldığında iyi antipsikotik etkinlik göstermesi yanı sıra yan etkilerinin de en alt düzeyde olduğu rapor edilmiştir (3, 8).

Olanzapin bir tiybenzodiazepin türevidir. Spesifik olarak 5-HT_{2a} ve D₂ reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Şizofreni tedavisinde hem pozitif hem negatif belirtiler üzerinde etkinliği olduğu bildirilmektedir (3, 8,10). Olanzapinin günlük ortalama doz aralığı 10-30mg/gün olarak verilmektedir (3).

Şizofreni tedavisinde risperidon ve olanzapinin etkinlik ve yan etki açısından eş değer etkili olduğu ancak tedaviye karar verme aşamasında klinisyenin deneyimi, tedavi maliyetleri ve tercih hakkı gibi açılardan değişik değerlendirmelerin olabileceği bildirilmektedir (11, 12).

Ancak, risperidon kullanımının prolaktin salınımını artırması açısından olanzapinden fazla risk taşıdığını ya da olanzapinin risperidona oranla daha fazla kilo alımına yol açtığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (13, 14). Ayrıca risperidonla tedavi sırasında olanzapine oranla daha fazla antikolinerjik ilaç kullanımına gereksinim duyulduğu, risperidonun 6 aylık kullanım süresinde psikotik belirtilerin tedavisi için olanzapinden daha etkin olduğu da rapor edilmiştir (15, 16).

Tablo 2. Olanzapin ve Risperidon Kullanımı ile Ortaya Çıkan Yan Etkiler

	olanzapin (n)		risperidon (n)	
EPS	4	%14.2	6	%25
iştah ve kilo artışı	3	%10.7	0	%0
sedasyon				
hafif	2	%7.1	4	%16.7
orta	2	%7.1	2	%8.3
ağır	0	%0	0	%0
ağız kuruluğu	1	%3.6	0	%0
kabizlik	1	%3.6	0	%0
mide ağrısı	1	%3.6	0	%0
dispepsi	2	%7.1	1	%4.2

Bu çalışmada yatarak tedavi gören bir şizofrenik hasta grubunda, 3 haftalık kullanım sırasında olanzapin ile risperidonu etkinlik ve yan etki profilleri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma psikiyatri Kliniğinde 1998-2000 yılları arasında yatarak tedavi gören hastalardan DSM-IV tanı ölçütlerine göre (17) şizofreni tanısı almış 18-45 yaşları arasındaki 52 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Önceki tedavilere dirençli olgular, yatıştan önceki son 2 ay içinde psikotrop ilaç kullanan, fiziksel hastalığı olan veya başka ilaç kullanma zorunluluğu olan hastalar değerlendirmeye alınmadı.

Hastalara ait sosyodemografik veriler bir tarama formu ile kaydedildi. İlaç tedavisine başlamadan önce hastalık şiddetleri Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale) uygulanarak belirlendi (18). Bu işlemlerden sonra hastalara seçkisiz olanzapin veya risperidon başlandı. Risperidon için 2 mg/gün ve olanzapin için 5mg/gün olan başlangıç dozu bir hafta içinde 4mg/gün ve 10mg/gün'e çıkıldı. Alınan yanıt ve yan etkiler göz önüne alınarak gerektiğinde doz artırıldı. Olanzapin en fazla 30mg/gün, risperidon ise 10mg/gün'e kadar artırıldı.

Hastaların BPRS puanları haftada bir belirlendi. Ekstrapiramidal yan etkilerin şiddeti tedavi başlangıcından itibaren her hafta sonunda Simpson-Angus Ölçeği (SAS) ile değerlendirildi (19). İstenmeyen ilaç etkileri ise kendi hazırladığımız ve daha önceki çalışmalarda antipsikotik ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiş yan etkilerin tümünü içeren bir formla her hafta için hastalara tek tek sorularak ve gözlenerek kaydedildi.

Çalışma klinikte normal tedavi rutinleri içinde planlandı ve en kısa tedaviye yanıt alma ve taburcu

olma süresi 3 hafta olduğu için antipsikotik etkinlik ve yan etki profilleri sadece ilk 3 hafta için değerlendirildi. İki ilacı kullanan hastaların haftalara göre BPRS skoru, BPRS skor düşüş farkı ve SAS skorları aralarındaki farklılık "Independent- Samples t Test" kullanılarak analiz edildi.

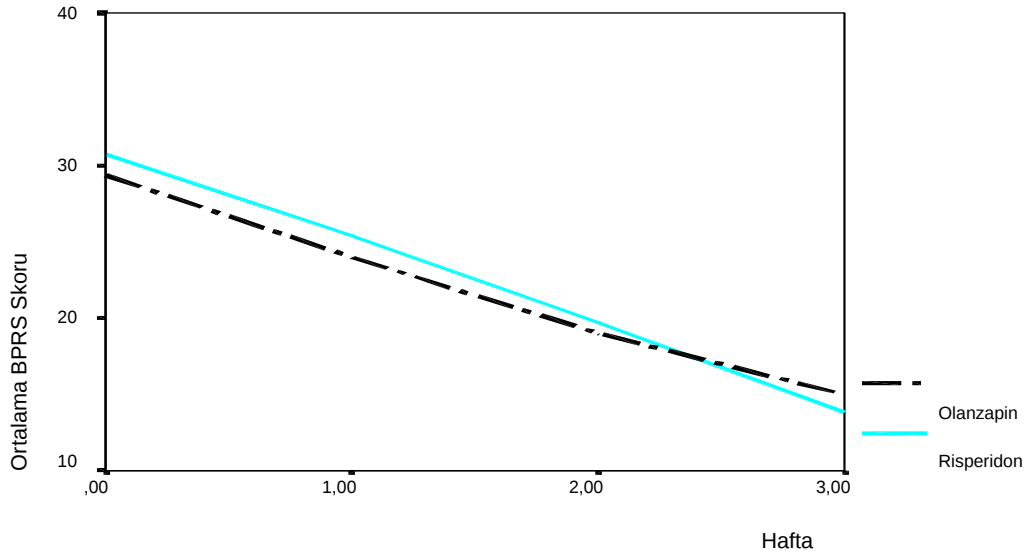
Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların 33'ü erkek 19'u kadındı. Bu hastaların 28'ine olanzapin (16 erkek, 12 kadın), 24'üne risperidon (17erkek, 12 kadın) verilmişti. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Olanzapin alan grupta hastaların ortalama yatış süresi 5.39 ± 2.02 hafta iken, risperidon alan grupta ortalama yatış süresi 5.87 ± 1.87 hafta idi. İki grubun klinikte yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($t = -0.886$, $p = 0.380$). Tedaviye başlamadan önce iki grubun BPRS puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuyordu ($t = -0.736$, $p = 0.465$). Olanzapin kullananların ilk haftaya göre 3. hafta sonunda BPRS puanlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($t = 13.561$, $p < 0.001$). Bu durum risperidon kullananlarda da benzerdi ($t = 12.961$, $p < 0.001$). (Şekil 1).

Olanzapinle tedavi edilen hastaların başlangıçta BPRS skor ortalaması 29.35 ± 7.34 iken, birinci haftanın sonunda 24.00 ± 7.37 , ikinci haftanın sonunda 19.10 ± 7.51 , üçüncü haftanın sonunda 15.14 ± 6.87 idi. Risperidonla tedavi edilen hastaların başlangıçtaki BPRS skor ortalaması 30.75 ± 6.09 iken birinci haftanın sonunda 25.41 ± 6.57 , ikinci haftanın sonunda 19.70 ± 6.65 , üçüncü haftanın sonunda ise 13.83 ± 7.42 bulundu. Bu 3 haftada da iki grup arasında BPRS skorları anlamlı bir farklılık göstermiyordu (sırasıyla, $t = -0.859$, $p = 0.394$; $t = -0.414$, $p = 0.681$; $t = 0.562$, $p = 0.577$).

Şekil 1. Olanzapin ve Risperidon Kullanan Grupta BPRS Ortalamalarının Haftalara Göre Düşüşleri



Olanzapin alan hastaların birinci haftanın sonunda SAS skor ortalaması 0.64 ± 2.18 ikinci haftanın sonunda 0.71 ± 1.18 , üçüncü haftanın sonunda 0.48 ± 1.30 iken risperidon alan hastaların ortalama SAS skorları birinci haftanın sonunda 1.37 ± 3.39 , ikinci haftanın 1.50 ± 2.99 , üçüncü haftanın sonunda ise 0.95 ± 1.73 bulundu. SAS ile belirlenen ortalama EPS skorları açısından haftalık noktalarda iki ilaç grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı Olanzapin kullanan hastaların dördünde (%14.2), risperidon alanların ise altısında (%25) EPS belirtileri gözlemlendi. İki ilacı alan hastalarda da ilaç bırakılmadan biperiden eklenmesi ile semptomlar geriledi. Olanzapin alan hastaların üçünde (%10.7) kilo artışı gözlenirken risperidon alanlarda kilo artışı görülmedi.

İki grupta gözlenen yan etkiler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda olanzapin ve risperidon kullanan hastalarda önemli ölçüde antipsikotik etkinlik belirlenmiştir. Her iki grupta da üç haftalık tedavi sonunda yaklaşık %50'lik bir iyileşme oranı tesbit edildi. Uygulanan ortalama olanzapin dozu 12.23 ± 4.68 mg/gün idi. Olanzapinin günlük doz aralığı 10-30 mg/gün olarak bildirilmektedir (3).

Risperidonla 3 haftada yaklaşık %50'lik iyileşmeyi 4.66 ± 1.43 mg/gün doz ile elde ettik. Risperidonun günlük doz aralığı 4-8 mg/gün olarak bildirilmektedir (3,8).

Her iki ilacı kullanan grupta başlangıçta psikoz şiddeti açısından anlamlı bir farklılık olmaması yanında 3 hafta süreyle izlediğimiz BPRS skorları ve BPRS skor düşüşleri arasında da anlamlı bir farklılık olmayışı iki ilacın benzer hasta gruplarında benzer antipsikotik etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Diğer çalışmalarda bu konuda bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Geddes ve ark. (1) bir meta analiz çalışmasında klinik etkinlik açısından olanzapin ve risperidon arasında fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir. Gilbody ve ark.(20) yaptıkları bir gözden geçirme yazısında olanzapin ve risperidon ile tedavi edilen şizofrenik hastalarda negatif belirtilerin bu ilaçlara yanıt verme oranının benzer (%40) olduğunu bildirmektedirler. Rabinowitz ve ark.(11) risperidon ve olanzapinin benzer etkinlikte olduklarını rapor etmişlerdir.

Ho ve ark. (16) olanzapin ve risperidonun akut tedavide denk etkinlikte olduklarını ancak 6 aylık psikotik semptomların tedavisinde risperidonun daha fazla etkili olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamız ilk 3 haftadaki değerlendirmeleri içerdiği için uzun dönemde bir farklılık olup olmadığını saptayamadık. Olanzapin kullanan hastalarda sadece orta derecede yüksek dozlarda değil aynı zamanda yüksek dozlarda da EPS görülmeyeceğini bildiren çalışmalar vardır (12). Çalışmamızda olanzapin kullanan hastaların dördünde (%14.2) EPS belirtileri ortaya çıktı. Risperidon alan hastalarımızın ise altısında (%25) EPS belirtileri ortaya çıktı. Bu olguların tümünde doz ayarlamasına gerek kalmadan, tedaviye biperiden eklenmesi ile belirtiler kayboldu.

Risperidon striatumda %75-80 oranında D₂ blokajı yapmaktadır. Risperidonun D₂ antagonizminin oldukça yüksek olması nedeniyle; özellikle doza bağlı olarak EPS oluşturma riskinin diğer atipik antipsikotiklere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (8, 12, 21). Olanzapinin olasılıkla antihistaminik ve 5HT-2C antagonist özelliklerinden dolayı kilo alımına neden olabileceği bildirilmektedir (12). Olanzapin kullanan hastalarımızın 3'ünde iştah ve kilo artışı gözlenirken risperidon alan hastalarda böyle bir durumla karşılaşmadık. Olanzapinin haloperidol ile kıyaslandığında daha fazla kilo alımına yol açtığını bildiren çalışmalar vardır (1, 5). Risperidon ile kilo alımının diğer bazı atipik antipsikotiklerden daha az olduğu bildirilmekte ve bu olasılıkla risperidonun histamin reseptörlerini bloke etmesiyle bağlanmaktadır (12). Risperidonla karşılaştırıldığında olanzapinin daha sık antikolinergik yan etkileri görüldüğü rapor edilmektedir (5). Olanzapin kullanan hastalarımızın sadece birinde ağız kuruluğu ve birinde de kabızlık yakınması olurken risperidon kullanan hastalarımızda böyle bir yakınma ile karşılaşmadık. Olanzapin bir klozapin türevi olmasına karşın klozapinle ortaya çıkan aşırı sedasyonun olanzapinle görülmediği ileri sürülmüştür (12). Biz olanzapin alan hastalarımızın ikisinde hafif, ikisinde orta derecede sedasyon gözlerken risperidon alanların dördünde hafif ikisinde orta düzeyde sedasyon belirledik. Olanzapin alan hastalarımızın birinde mide ağrısı şikayeti olurken 2'sinde dispepsi şikayeti oldu. Risperidon alanların sadece birinde dispepsi şikayeti belirlendi. Olanzapinin agresyon ve ajitasyon gibi belirtileri düzeltmede oldukça faydalı olduğu bildirilmektedir (5). Çalışmamızda da bu belirtilere karşı her iki ilacında yararlı etkilerini gözlememize rağmen, uykusuzluk veya ajitasyon gibi nedenlerle olanzapin alan hastalarımızdan beşine ve risperidon alan hastalarımızın yine beşine oral ya da intramusküler kısa süreli klorpromazin eklemek zorunda kaldık. Şizofrenik hastalarda 2-6mg/gün dozlarında kullanılan risperidonun 5-20mg/gün dozlarında kullanılan olanzapine göre anksiyete ve depresyon belirtileri üzerinde daha etkin olduğu rapor edilmektedir (5). Çalışmamızda olanzapin alan hastalarımızın üçünde, risperidon alan hastalarımızın birine anksiyete nedeniyle geçici olarak benzodiazepin kullanma gereksinimi duyduk.

Sonuç olarak olanzapin ve risperidonun şizofrenik hastaların tedavisinde özellikle başlangıç aşamasında benzer etkinlik gösterdikleri, yan etki profilleri açısından kısmi farklılıklara rağmen anlamlı düzeyde farklılık göstermedikleri söylenebilir. Farklı ve geniş popülasyonlarda daha uzun süre yürütülecek klinik

çalışmalar etkinlik ve yan etki profili açısından ipuçları verebilir.

Kaynaklar

1. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-1376
2. Kahn RS. Atypical antipsychotic drugs. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1627- 1630
3. Gülseren L, Erol A. Şizofrenide ilaç sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 213-227
4. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med* 2001; 52: 503-517
5. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61: 111-161
6. Weiser M, Shneider-Beerli M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res* 2000; 46: 81-89
7. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania and hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 649-655
8. Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. *Psikofarmakoloji. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*, 1998: s: 58-121
9. Bhana N, Spencer CM. Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2000; 16: 451-471
10. Stephenson CM, Pilowski LS. Psychopharmacology of olanzapine. A review. *Br J Psychiatry* 1999; 38: 52-58
11. Rabinowitz J, Lichtenberg P, Kaplan Z. Comparison of cost, dosage and clinical preference for risperidone and olanzapine. *Schizophr Res* 2000; 46: 91-96
12. Stahl SM. Antipsychotics agents. In: Stahl SM, (ed). *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd ed., Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 401-458
13. David SR, Taylor CC, Kinom BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22: 1085-1096
14. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdağ J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 358-363
15. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407-418
16. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 658-663
17. American Psychiatric Association (APA): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
18. Overall J, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 1962; 10: 799-812
19. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (Suppl) 1970; 212: 11-19
20. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD 002306
21. Green B. Focus on risperidone. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 57-65

Yazışma adres:

Yrd.Doç.Dr.Ali ÇAYKÖYLÜ

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
25240/ Erzurum