

Şizofreni Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Olanzapin ve Risperidonun Etkililiğinin Karşılaştırılması: Bir Açık Klinik Çalışma

Dr. Aylin Ertekin Yazıcı¹, Dr. Kemal Yazıcı¹,
Dr. Bilgen Taneli², Dr. Şenel Tot¹, Dr. Arzu Kanık³

ÖZET:

ŞİZOFRENİ TANISI ALMIŞ HASTALARIN TEDAVİSİNDE OLANZAPİN VE RISPERİDONUN ETKİLİLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: BİR AÇIK KLİNİK ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmada, her ikisi de ikinci kuşak antipsikotik olan olanzapin ve risperidonun şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde klinik etkililiklerinin karşılaştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Çalışmaya DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konan ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) puanı en az 15 olan toplam 45 hasta alındı. Hastalar randomize şekilde olanzapin (n=23) ve risperidon (n=22) gruplarına ayrıldı. Olanzapin 10 mg/gün sabit dozda, risperidon ise esnek dozda 2-6 mg/gün (ort: 3.7±2.3 mg/gün) uygulandı. Etkinlik ölçümü için KPDÖ, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PSDÖ), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (NSDÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) kullanıldı. Her görüşme sırasında yan etkiler klinik değerlendirmeyle ya da hasta tarafından kendiliğinden bildirimler ile saptandı. **Bulgular:** Gerek olanzapin gerekse risperidon ile tedavi edilen hastalarda çalışma sonundaki KPDÖ, PSDÖ, NSDÖ ve HDDÖ puanlarında başlangıça göre anlamlı bir azalma saptandı. KPDÖ, PSDÖ, NSDÖ ve HDDÖ puanlarındaki bu azalma açısından olanzapin ve risperidon grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak HDDÖ puanı 7 kesme puanının altına inen hasta sayısı olanzapin grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. **Sonuç:** On altı haftalık izlem çalışmamız, hem olanzapinin ve hem de risperidonun şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde etkili olduğunu; pozitif ve negatif semptomlara etkinlik açısından aralarında anlamlı fark olmadığını gösterdi. Bulgularımız, olanzapinin depresyon semptomları üzerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: olanzapin, risperidon, şizofreni, ilaç tedavisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:115-120

ABSTRACT:

THE EFFICACY OF OLANZAPINE AND RISPERIDONE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: AN OPEN CLINICAL STUDY

Objective: We aimed to compare the clinical efficacy of olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia. **Method:** A total of 45 patients with the diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV criteria and with a Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score of at least 15 were included in the study. Patients were randomized into olanzapine (n=23) and risperidone (n=22) groups. Olanzapine was administered in a fixed dose of 10 mgs/day, and risperidone in flexible doses 2-6 mgs/day (mean: 3.7±2.3 mgs/day). Outcome measures were BPRS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Adverse effects were evaluated by clinical interview and/or spontaneous reporting of the patients. **Results:** Both olanzapine and risperidone groups showed a significant decrease in BPRS, SAPS, SANS and HDRS scores at end-point compared to baseline. There were no statistically significant differences between the two groups with respect to decrease in BPRS, SAPS, SANS and HDRS scores. However, the rates of patients having a HDRS score below 7 at end-point were significantly higher in the olanzapine group. **Conclusion:** This 16-week follow-up study showed that both olanzapine and risperidone were effective in the treatment of schizophrenia and they were equally effective on positive and negative symptoms of schizophrenia. Our results suggested that olanzapine may be more advantageous for schizophrenia with depressive symptoms.

Key Words: olanzapine, risperidone, schizophrenia, pharmacotherapy

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:115-120

GİRİŞ

Bindoküzyüze yıllardan bu yana çok sayıda antipsikotik ilaç, şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. Dopamin 2

(D₂) reseptörünü bloke eden tipik antipsikotiklerin; hastaların yalnızca %70'inde etkili olmaları, yoğun ekstrapiramidal yan etkilerinin bulunması, şizofreninin pozitif belirtilerini azaltsalar bile negatif belirtileri üzerine etkili olmamaları gibi birçok terapötik

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Mersin, ²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Bursa, ³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Mersin, Türkiye.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd.Doç. Aylin Ertekin Yazıcı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri AD Zeytinlibahçe Cad. 33079 Mersin, Türkiye.
Tel: +90 (324) 337 4300 -1110 Fax: +90 (324) 337 4305
E-mail: ayazici@mersin.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15.05.2002

sınırlılıkları vardır. Yeni anti-psikotik ilaçların bulunmasına gereksinim de bunlardan doğmuştur. Gerek risperidon gerekse olanzapin şizofreni tedavisinde son yıllarda kullanılan ilaçlardır ve oldukça farklı farmakolojik profilleri vardır (1).

Risperidon, klozapinden sonra kullanıma girmiş ikinci atipik antipsikotiktir. Bir benzisoksazol türevi olan risperidon serotonin (5HT_{2A} ve daha az düzeyde 5HT₇), D₂ ve adrenerjik alfa 1 ve 2 reseptörlerine karşı afiniteye sahiptir (2,3).

Olanzapin, tienobenzodiyazepin sınıfından bir antipsikotik ilaçtır (4). Güçlü 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ ve 5HT₆ reseptör antagonizminin yanı sıra dopamin (D₁, D₂, D₃ ve D₄) reseptörleri ve bazı muskarinik (M₁), histaminik (H₁) ve adrenerjik (alfa1) reseptörlere de afinite gösterir (3).

Dopamine oranla daha yüksek bir serotonin antagonizması sergilemeleri risperidon ve olanzapinin ortak özellikleridir. Ancak kimyasal yapıları, reseptöre bağlanma afiniteleri, deney hayvanlarındaki nörofarmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ve beyin görüntüleme çalışmalarındaki göreceli striatal D₂ bağlanmaları açısından farklıdırlar (5-7). Bu farklılıklar, olanzapin ve risperidonun in vivo olarak güvenilirlik ve etkinlik açısından farklı olabileceğini düşündürülebilir. Çalışmamızda da, bu düşünce doğrultusunda, olanzapin ve risperidonun klinik etkililik açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:

Denekler:

Çalışmaya, DSM-IV-TR (8) kriterlerine göre iki psikiyatri uzmanı tarafından şizofreni tanısı konan ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) (9) puanı en az 15 olan kadın ve erkek hastalar alındı. Hastalar ayaktan izlenirken ya da yatırılarak tedavi edildikleri dönemde çalışmaya katıldı. Hamile ya da emziren kadınlar, farmakoterapinin klinik açıdan risk oluşturabileceği ciddi medikal hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Buna ek olarak, ≥ 800 mg klorpromazine eşdeğer dozda alınan en az üç değişik kimyasal sınıftan antipsikotik ilaçlarla ya da en az 6 hafta süreyle ≥ 400 mg/gün klozapin ile minimal klinik yanıt görülmeyen hastalar çalışmaya kabul edilmedi.

Hasta grubu, bu ölçütlere uyan ve onaylı bilgilendirme sonucunda çalışmaya katılmayı kabul eden 45 hastadan oluştu. Hastaların hepsi daha önce çeşitli tipik antipsikotikleri kullanmış, ancak bu tedavilere yeterli cevap alınamaması ya da yan etki nedeniyle tedavisinin değiştirilmesi uygun görülmüş hastalardı. Bir haftalık arınma döneminden sonra hastalar randomize şekilde olanzapin ve risperidon gruplarına ayrıldı. 23 hastaya 10 mg/gün sabit dozda olanzapin ve 22 hastaya 1mg/gün risperidon başlandı. Olanzapinin 7,5-30 mg/gün dozlarında etkili olduğu belirtilse de tek bir 10 mg'lık başlangıç dozunun iyi tolere edildiği bildirilmiştir

(10). Risperidon için ise tedaviye 1 mg/gün ile başlanması ve daha sonra 4-6 mg/gün'e çıkılması önerildiğinden (10), çalışmamızda risperidon dozları hastaların klinik cevabına göre esnek olarak 2-6 mg/gün (ort: 3.7 ± 2.3 mg/gün) ayarlandı.

Kullanılan ölçekler:

Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ): Şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda, psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve farmakolojik tedavi sırasındaki değişikliği ölçmek için kullanılan görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. 18 maddeden oluşur ve maddeler 0-6 arasında puan alır. Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır ve kesme puanı yoktur ancak orijinalinde 15-30 puan minor sendromu, 30 ya da üstü puan major sendromu ifade eder.

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PSDÖ) (11): Şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılır (12).

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (NSDÖ) (11): Şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe formu için yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılır (13).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) (14): Depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Akdemir ve ark. (15) tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan ölçeğe göre 0-7 puan "depresyon yok", 8-12 puan "hafif depresyon", 13-17 puan "orta şiddette depresyon", 18-29 puan "şiddetli depresyon", 30-52 puan ise "çok şiddetli depresyon" olarak değerlendirilmektedir.

Değerlendirme:

Tarama sırasında standart öykü alındı, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Yapılan fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, lipid profili, karaciğer enzimleri, üre, kreatinin) sonucu herhangi bir patoloji saptananlar çalışmaya alınmadı. Etkinlik ölçümü için 0, 4, 8 ve 12. haftalarda KPDÖ, PSDÖ, NSDÖ ve HDDÖ kullanıldı. Ölçeklerin hepsi aynı görüşmeci tarafından uygulandı.

Her görüşme sırasında yan etkiler klinik değerlendirmeyle ya da kendiliğinden bildirimler olarak saptandı.

İstatistiksel Analiz:

Veriler "SPSS for Windows version 10.0" paket

programı kullanılarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet dağılımı, remisyona girme oranları ki-kare testiyle, yaş ortalamaları t-testi ile karşılaştırıldı. Uygulanan ölçek puanları ve iki grubun bu skorlara göre karşılaştırılması ise tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği ile yapıldı. Düzeltme oranları McNemar testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın hepsi çalışmayı tamamladı. Olanzapin ve risperidon grubundaki hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktu ($t=1.09$, $sd=43$, $p=0.282$; $\chi^2=0.192$, $sd=1$, $p=0.661$) (Tablo 1). Ortalama hastalık süreleri olanzapin grubunda 8.3 ± 6.3 yıl, risperidon grubunda ise 6.9 ± 6.7 yıl idi. Hastalık süreleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=0.714$, $sd=43$, $p=0.479$). Hastaların şizofreni alt tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların başlangıç noktasındaki KPDÖ, PSDÖ, NSDÖ ve HDDÖ puanları incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Her iki gruptan hastaların çalışma sonundaki KPDÖ, PSDÖ, NSDÖ ve HDDÖ puanlarında, başlangıca göre anlamlı bir azalma saptandı (tüm ölçekler için $p<0.001$).

Olanzapin ve risperidon gruplarının çalışma sonu KPDÖ puanlarının başlangıç noktasına göre değişimleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.523$). İki grup arasında KPDÖ puanlarında hiçbir haftada anlamlı fark saptanmadı (Şekil 1).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet dağılımına göre yaş ortalamaları

	Olanzapin n=23		Risperidon n=22	
	n	Yaş Ortalaması	n	Yaş Ortalaması
Kadın	10	44±13	11	34±14
Erkek	13	29±7	11	29±13
Toplam	23	35±11	22	31±13

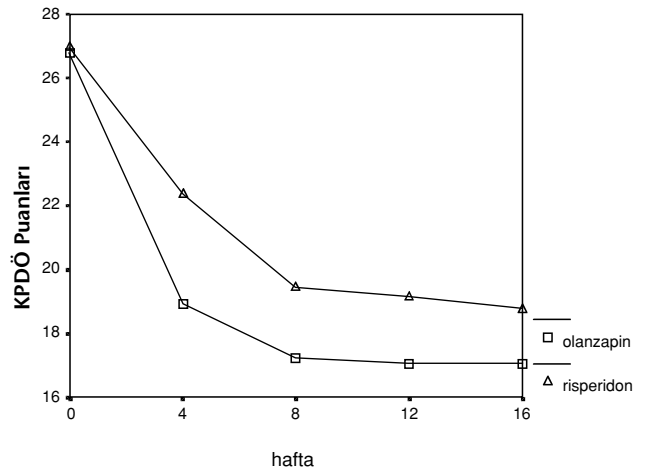
Tablo 2. Hastaların şizofreni alt tiplerine göre dağılımı

Şizofreni Alt Tipleri	Olanzapin n=23	Risperidon n=22
Paranoid Tip	15	17
Farklılaşmamış Tip	5	1
Dezorganize Tip	2	2
Rezidüel Tip	1	2

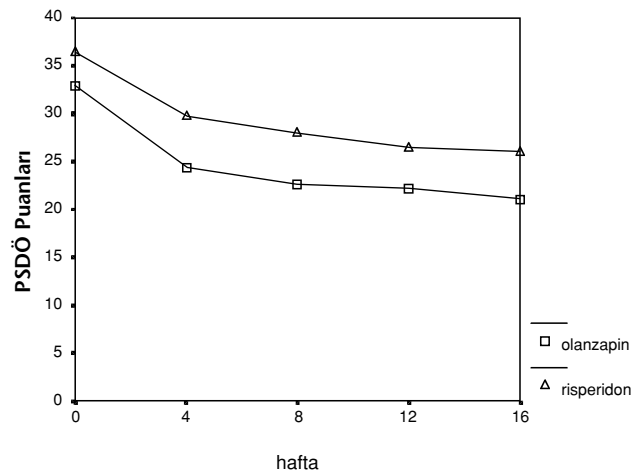
Tablo 3. Hastaların ölçek puanlarının başlangıç değerleri

	Olanzapin n=23	Risperidon n=22	t	p
KPDÖ	26.8±7.9*	27±8.6	-0.07	0.945
PSDÖ	32.9±14.9	36.3±20.7	-0.644	0.523
NSDÖ	73.5±24.6	61.9±25.4	1.557	0.127
HDDÖ	17.9±8.4	15.3±7.6	1.084	0.284

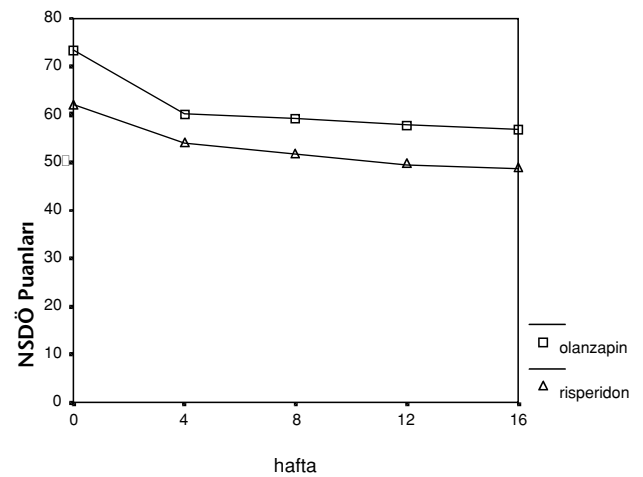
*değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 1. KPDÖ puanlarının değişimi

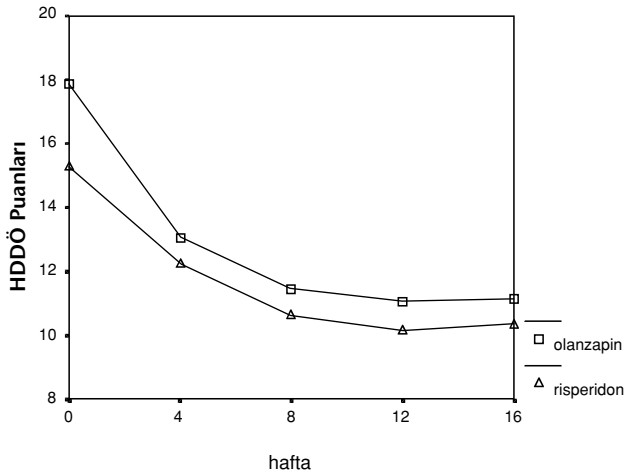


Şekil 2. PSDÖ puanlarının değişimi



Şekil 3. NSDÖ puanlarının değişimi

Olanzapin ve risperidon gruplarının çalışma sonu PSDÖ ve NSDÖ puanlarının başlangıç noktasına göre değişimleri arasındaki fark anlamlı değildi (PSDÖ $p=0.708$; NSDÖ $p=0.536$). İki grup arasında PSDÖ ve NSDÖ puanlarında hiçbir haftada anlamlı fark yoktu (Şekil 2-3).



Şekil 4. HDDÖ Puanlarının değişimi

Olanzapin ve risperidon gruplarının HDDÖ çalışma sonu puanlarının başlangıç noktasına göre değişimleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.311$). İki grup arasında HDDÖ puanlarında hiçbir haftada anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 4). Başlangıç noktasındaki değerlendirmede, HDDÖ puanı kesme puanı 7'nin üstünde olan hasta sayısı, olanzapin grubunda 21 (%91.3), risperidon grubunda ise 18 (%81.8) idi. Çalışma sonundaki değerlendirmede ise bu sayılar olanzapin grubunda 12 (%52.2) ve risperidon grubunda 13'e (%59.1) indi. Bu azalma olanzapin grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.004$), risperidon grubunda anlamlı değildi ($p=0.063$).

Olanzapin ve risperidon gruplarında yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmadı. Olanzapin kullanan 2 hastada ilacın başlandığı ilk günden itibaren sedasyon görüldü. İlk haftanın sonundan itibaren bu yan etkiye tolerans gelişti. Risperidon grubunda ise 2 kadın hastada doz 4 mg/gün'e çıkarıldığında amenore gelişmesi üzerine ölçülen prolaktin düzeyi normalden yüksek bulundu (135.4 ng/ml ve 103.6 ng/ml). Risperidon dozu 3 mg/güne düşürülünce menstrual siklus normale döndü, ancak bir diğer hastada psikotik bulgulara hafif artış oldu.

TARTIŞMA

Bu çalışma, iki atipik antipsikotik ilacın karşılaştırıldığı, açık, klinik bir çalışmadır. On altı haftalık izlem çalışmamız, hem olanzapinin hem de risperidonun şizofreni tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilen iki ilaç olduğunu; etkinlik açısından aralarında anlamlı fark olmadığını gösterdi.

Gerek risperidon gerekse olanzapin D₂'ye oranla daha yüksek bir 5-HT_{2A} antagonizması sergilerler (16). Yapılan çalışmalar olanzapin ve risperidonun şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomları üzerine etkili olduğunu göstermektedir (17-21). Bizim çalışmamızda da her iki ilaç da pozitif ve negatif semptomlar üzerine etkili bulundu.

İki ilacın karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Tran ve arkadaşlarının (22) yaptığı bir çalışmada, olanzapin ve risperidon psikotik semptomların tedavisinde güvenilir ve etkili bulunmuş ancak olanzapinin hem negatif semptomlar hem de tedaviye genel yanıt oranı açısından anlamlı ölçüde daha etkili bulunduğu bildirilmiştir. Dossenbach ve arkadaşlarının (4) yaptığı, risperidona yanıt vermeyen ve/veya tolere edemeyen hastalarda olanzapinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların olanzapini iyi tolere ettikleri ve tedaviye yanıtın iyi olduğu belirtilmiştir. Sacristan ve arkadaşları (23), olanzapin ile tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt verme olasılıklarının risperidon ile tedavi edilenlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gilbody ve arkadaşlarının (24) yaptığı bir meta-analizde, olanzapin ve risperidonun tedaviye yanıt veren hasta sayısı açısından benzer olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık çalışmayı erken bırakan hasta sayısı olanzapin grubunda daha az bulunmuştur. Ho ve arkadaşları (25) ise akut tedavide olanzapin ve risperidonun eşit etkinlik gösterdiğini, ancak altı aylık tedavi sonunda psikotik semptomların risperidon grubunda daha fazla azaldığını belirtmişlerdir. Dezorganize ve negatif belirtiler ile yaşam kalitesindeki iyileşme ise her iki grupta benzer düzeyde bulunmuştur. Conley ve arkadaşlarının (26) yaptığı bir çalışmada risperidon ile pozitif semptomlar ve anksiyete/depresyon düzeyinde olanzapine göre daha fazla bir azalma olduğu bildirilmiştir. Kasper ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada risperidon, olanzapine göre daha fazla sayıda hastada etkin bulunurken, etki başlangıcına kadar geçen sürenin risperidon kullanımında daha kısa olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda olanzapin ve risperidonun pozitif ve negatif semptomlar üzerindeki etkinliğinin farklı olmadığı bulundu. Yaptığımız literatür taramasında, olanzapin ile risperidonun karşılaştırıldığı çalışmalar arasında, her ikisinin de pozitif ve negatif semptomlar üzerine benzer düzeyde etkili olduğunu belirten bir çalışmaya rastlanmadı. Yukarıda belirttiğimiz gibi, sadece Ho ve arkadaşları, iki ilacın akut tedavide benzer etkinlikte olduğunu, ama 6 aylık tedavi sonunda risperidonun daha üstün etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdi (25). Çalışmamızda ise hem erken dönemde hem de 4 aylık tedavi sonunda olanzapin ve risperidonun psikotik belirtiler üzerindeki etkinliği istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Siris (28), şizofrenide depresif belirtilerle ilgili 30 çalışmayı özetlemiş ve şizofreni hastalarında depresif belirtilerin %7 ila %65 arasında değişen oranlarda görüldüğünü bildirmiştir. Tollefson ve ark. (29), Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeğine göre 1996 şizofreni hastasının %53'ünde, en az orta şiddette depresif belirtiler olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda, HDDÖ'ne göre hafif, orta ve şiddetli depresyonu olan hasta oranı, olanzapin grubunda %91.3, risperidon grubunda %81.8 bulundu. Bu oranlar hafif şiddette depresyonu olan hastalar çalışma

dışında tutulduğunda, sırasıyla %73.9 ve %63.6 idi (ortalama %68.7). Oranlar arasındaki bu farklılık kullanılan ölçeklerin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Keck ve arkadaşları (30) atipik antipsikotiklerin depresyon üzerinde tedavi edici etkilerinin olabileceğini ifade etmişlerdir. Tollefson ve arkadaşları (31) olanzapinin Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği depresyon kümesinde risperidona göre daha fazla iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Tollefson ve arkadaşlarının (29) yaptığı bir diğer çalışmada negatif semptomlardan ve ekstrapiramidal yan etkilerin daha az olmasından bağımsız olarak, olanzapinin depresif belirtiler üzerine doğrudan bir olumlu etkisi olduğu ileri sürülmüş, bu etkinin olanzapinin D₂ dışındaki reseptör afinite profili ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Gelders ve arkadaşları (32) risperidon tedavisi alan 57 psikotik hastada depresif duygudurumda tedavinin 7. gününde bile belirgin olan bir düzelme sağlandığını bildirmişlerdir. Bunun dopamin ve serotonin reseptörlerinin aynı anda bloke edilmesine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda izlem süresi sonundaki değerlendirmede olanzapin tedavisi ile HDDÖ puanı 7 kesme puanının üzerinde olan hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanırken, risperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan bir azalma gözledik. Hasta grubunun çok geniş olmaması ve HDDÖ'nin şizofreni hastalarındaki depresyonu saptama gücünün sınırlı olabileceği göz önüne alınırsa, bu bulgunun dikkatle yorumlanması gerektiği düşünülebilir.

Glick ve Berg'in (33) çalışmasında yan etkilere ya da etkin olmamaya bağlı ilaç bırakma süreleri

açısından olanzapin ve risperidon arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Çalışmayı terk etme, relaps ve tedavi uyumsuzluğu ölçütleri gözönüne alınarak yapılan karşılaştırmada olanzapin ve risperidon arasında fark saptanmamıştır. Sacristan ve arkadaşları (23), risperidon ve haloperidol ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında olanzapin ile tedavi edilen hastaların EPS ve diğer istenmeyen olayları yaşama ve eşzamanlı antikolinergik ilaç kullanma olasılıklarını daha düşük bulmuşlardır. Kasper ve arkadaşları (27) ise yan etki görülen hastaların oranının olanzapin ile risperidon grubu arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir. Ho ve arkadaşları (25) risperidonun akatiziye neden olma olasılığının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda risperidon grubunda, 2 hastada amenore; olanzapin grubunda ise yine 2 hastada sedasyon gözlenmiştir. Ancak herhangi bir yan etki ölçeği kullanılmadığı için her iki ilacın tolerabilitesi konusunda açık bir yorum yapmak güçtür.

Hasta sayısının görece az olması, depresyon ölçeği olarak şizofreni için pek uygun olmayabilecek HDDÖ'nin kullanılmış olması, çalışma grubunun hastalık şiddeti hafif ve orta derecede olan hastalardan oluşması, yan etkilerin bir ölçekle değerlendirilmemiş olması bu çalışmanın başlıca sınırlılıklarıdır. Bir diğer önemli sınırlılık ise çalışma deseninin açık etiketli olmasıdır. Ancak çift kör çalışmaların önemli bir kısmının ilaç endüstrisi sponsorluğunda yapılmış olduğu ve sonuçların birbiri ile çeliştiği düşünülecek olursa, tarafsız araştırmacılar tarafından yapılan açık etiketli çalışmaların da değerli olduğu kanısındayız.

Kaynaklar:

1. Kerwin R: New antipsychotics. Drug 1996;6:71-82.
2. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PAJ: Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. J Pharmacol Exp Ther. 1988;247:661-670.
3. Stahl SM: Psychopharmacology of antipsychotics. Martin Dunitz, London 2000.
4. Dossenbach MK, Kratky P, Schneidman M, Gundy SL, Metcalfe S, Tollefson GD, Belmaker RH: Evidence for the effectiveness of olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to risperidone. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 2):28-34.
5. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacol 1996;14:87-96.
6. Roth BL, Craig CS, Choudhary MS, Uluer A, Monsman FJ Jr, Shen Y, Meltzer HY, Sibley DR: Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. J Pharmacol Exr Ther 1994;268:1403-1410.
7. 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;281:289-294.
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
9. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. Psychological Reports 1962;10:799-812.
10. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-Dopamine Antagonists. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:2455-2474.
11. Andreasen NC: Methods for assessing positive and negative symptoms. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990;24:73-88.
12. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Pozitif Semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991;4:20-24.
13. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Negatif Semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam 1991;4:16-19.

14. Williams BW: A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1978;45:742-747.
15. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği(HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-259.
16. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, Luyten WHML, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE: Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacol* 1996;124:57-73.
17. Beasley CM, Sanger T, Satter L: Olanzapine versus placebo: results of double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996;124:159-167.
18. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S : Olanzapine versus placebo and haloperidol: Acute phase results of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacol* 1996;14:111-123.
19. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD: Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:79-87.
20. Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-835.
21. Poeskes J: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-726.
22. 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.
23. Sacristan JA, Gomez JC, Montejó AL, Vieta E, Gregor KJ, the EFESO study group: Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice: Results of a prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Ther* 2000;22:583-599.
24. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A: Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002306.
25. 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.
26. Conley RR, Mahmoud R: A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-774.
27. Kasper S, Rosillon D, Duchesne I; RODOS Investigator Group: Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): efficacy and tolerability results of an international naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:179-187.
28. Siris SG: Depression and schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*. Oxford, England: Blackwell Science Ltd; 1995:128-145.
29. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME: Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatr* 1998;55:250-258.
30. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL: The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 3): 4-9.
31. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV: The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46:365-373.
32. Gelders YG, Heylen SL, Bussche G, Reyntjens AJ, Janssen PA: Pilot clinical investigation of risperidone in the treatment of psychotic patients. *Pharmacopsychiat* 1990;23:206-211.
33. Glick ID, Berg PH: Time to study discontinuation, relapse, and compliance with atypical or conventional antipsychotics in schizophrenia and related disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:65-68.