

VLOGA OLANZAPINA PRI ZDRAVLJENJU BIPOLARNE MOTNJE

*Draženka Miličević**

Predstavljeni prispevek je povzetek članka »A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Second Generation Antipsychotics in the Treatment of Mania« avtorjev R. Jones, C. Thompson, I. Bitter, ki je poslan za objavo v Journal of Clinical Psychiatry. Dodatno smo povzeli tudi objavljene študije z olanzapinom pri zdravljenju bipolarne depresije in vzdrževalne terapije bipolarne motnje.

UVOD

Olanzapin (Zyprexa®) je trenutno najbolj raziskano zdravilo v vseh fazah bipolarne motnje. Skupno število vseh pacientov, vključenih v dvojno slepe študije, je več kot 3000. V študijah so primerjali olanzapin z valproatom, litijem, lorazepamom, haldolom in fluoksetinom ter placebom. Z njimi so zajeli obdobje med letoma 1999 in 2003. Proučevali so učinkovitost olanzapina pri bipolarni maniji, bipolarni depresiji ter v vzdrževalnem obdobju bipolarne motnje.

BIPOLARNA MANIJA

Olanzapin je učinkovito zdravilo za zdravljenje bipolarne motnje. To dokazujejo študije, v katerih so primerjali olanzapin s placebom, z valproatom in z litijem. Zanimiva je primerjava med kombinacijo olanzapina in valproata (oz. litija) z monoterapijo z valproatom (oz. litijem). Primerjali so tudi intramuskularno obliko olanzapina z intramuskularnim lorazepamom in placebom.

V primerjavi s placebom je olanzapin pokazal statistično pomembno večje izboljšanje na Young Mania Rating Scale (YMRS) in signifikantno večjo stopnjo kliničnega odgovora (zmanjšanje YMRS-a za 50 % in več). (Tohen et al., 1999).

Zgoraj navedene rezultate so potrdili še v drugi študiji, s katero so primerjali olanzapin s placebom. Bolniki so pokazali v študijah dober klinični odgovor in

* Draženka Miličević, dr. med., spec. psih., Psihiatrična klinika Ljubljana, Klinični oddelek za mentalno zdravje, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

dosegali evtimijo. Zaspanost, omotičnost, suha usta in zvišanje telesne teže so bili večji pri olanzapinu kakor pri placebo (Tohen et al., 2000).

Rezultati primerjav olanzapina z valproatom niso konzistentni. Pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, so našli signifikantno pomembnejše izboljšanje manije in večji delež bolnikov, ki so dosegli remisijo bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z valproatom. Stranski učinki pri olanzapinu so bili suha usta, zvišan tek in somnolenca. Pri valproatu pa je bila navzea najbolj pogost stranski učinek (Tohen et al., 2002). Z drugimi rezultati študije pa niso pokazali pomembnih razlik v varnosti in njeni učinkovitosti ter prenašanju olanzapina in valproata (Zajacka et al., 2002).

Primerjava z litijem v dvojno slepi randomizirani študiji je pokazala, da je olanzapin vsaj toliko učinkovit, kot je litij pri zdravljenju akutne manije. Nastanek ekstrapiramidne simptomatike (EPS-a) pri zdravljenju z enim ali drugim je približno enako verjeten (Berk et al., 1999).

Uporaba kombinacije olanzapina in litija, oz. benzodiazepina in valproata pri manični ali mešani epizodi je bolj učinkovita od monoterapije z litijem, oz. valproatom (Tohen et al., 2002).

V naslednji randomizirani študiji so bolniki (mešana ali manična epizoda) prejeli olanzapin (5–20 mg/dan, n = 234) ali haldol (3–15 mg/dan, n = 219). Po 6-tedenski akutni fazi so spremljali paciente na enakem odmerku še 6 tednov. Olanzapin je imel prednost pred haloperidolom v tem, da je bil v obdobju 6–12 tednov bistveno boljši. V prvih 6 tednih je večje število bolnikov, ki niso bili psihotični, doseglo remisijo, če so bili zdravljeni z olanzapinom.

Olanzapin je bolj izboljšal depresivne simptome, imel je nižje tveganje za razvoj EPS-a in nižje tveganje za spremembo faze v depresivno, kar govori v prid boljše kvalitete življenja v času celotnega 12 tedenskega obdobja raziskav (Shi et al., 2002).

V raziskavah intramuskularne terapije, s katerimi so primerjali olanzapin z lorazepamom in placebo, so zaključevali, da je intramuskularni olanzapin varen in učinkovit pri zmanjšanju akutne agitacije pri bolnikih z bipolarno manijo (Meehan et al., 2001).

BIPOLARNA DEPRESIJA

Izvedli so primerjavo učinkovitosti olanzapina in olanzapina v kombinaciji s fluoksetinom (OFC), s placebom. S post-hoc analizami iste študije so proučili delovanje olanzapina in OFC-a pri hitrem cikliranju.

Študija je bila dvojno slepa in randomizirana. Trajala je 8 tednov. Vključevala je 377 bolnikov, ki so prejeli ali olanzapin ali placebo. Dodatno je bilo še 86 bolnikov, randomizirano z OFC-om. MADRS bolnikov je bil > 20.

Tako kot OFC, je enako tudi olanzapin izboljšal depresivne znake, vendar OFC bolj kot olanzapin. Učinek obeh se je pokazal že po enem tednu. Ne OFC, ne olanzapin nista povzročila obrata depresivne faze v manično v večjem številu, kot pa se jo dogodilo pri uporabi placeba. Stranski učinki (pri olanzapinu in OFC-u) so bili v pridobitvi telesne teže, zvišanem teku, suhih ustih in asteniji (Tohen et al., 2003 b).

S post – hoc analizo zgornje študije so primerjala OFC z olanzapinom in ugotovili, da sta oba po 7 dneh zdravljenja enako učinkovita, vendar je OFC boljši od olanzapina po 4, 6 oziroma 8 tednih. OFC pokaže večjo stopnjo učinkovitosti in remisije (Corya et al., 2003).

BIPOLARNA VZDRŽEVALNA TEAPIJA

S štirimi randomiziranimi, dvojno slepimi študijami so nameravali proučiti učinkovitost olanzapina pri preprečevanju ponovitve bolezni (relapsa) pri bolnikih z bipolarno motnjo. Raziskovalce je zanimalo, če ima olanzapin vse zahtevane lastnosti stabilizatorja razpoloženja:

1. učinkovitost pri akutni manični/mešani fazi
2. zdravljenje akutne bipolarne depresije
3. zmanjševanje pogostnosti in/ali amplitude manične oz. depresivne ponovitve bolezni.

V prvo je bilo vključenih 543 bolnikov, ki so jih spremljali 12 mesecev. Vzpo-rejali so litij z olanzapinom. Rezultati so pokazali, da je relaps v depresijo pri obeh enako pogost, vendar je relaps v manijo za polovico manj pogost pri olanzapinu, kakor pri litiju (14,3 % pri olanzapinu proti 28 % pri litiju). (Tohen et al., 2002 c; Evans et al., 2003).

V naslednji, leto dni dolgi študiji (primerjava s placebom) so ugotovili, da zdravljenje z olanzapinom bistveno zmanjšuje relaps bipolarne depresije oz. manije (Tohen et al., 2003 c).

V študiji, ki je trajala 47 tednov in v kateri so primerjali olanzapin z / ali divalproexom pri zdravljenju bipolarne manije, oz. mešanega stanja, so pokazali, da je simptomatska remisija nastala prej in bila bolj izražena pri olanzapinu, vendar je bila pogostnost bipolarnega relapsa pri obeh enaka (Tohen et al., 2003 d).

Pri uporabi kombinacije olanzapina z litijem ali valproatom so bistveno bolj učinkovito podaljšali trajanje remisije, v primerjavi z monoterapijo litija oz. valproata (Tohen et al., 2003 d).

Povzetek vseh študij lahko strnemo z naslednjimi »evidence – based« zaključki:

1. Olanzapin je učinkovit pri zdravljenju akutnih epizod manije, bodisi v monoterapiji, bodisi v kombinaciji z litijem oz. valproatom.
2. Olanzapin je učinkovit pri maniji; obstaja manjše tveganje za prehod v depresivno fazo kot pri haloperidolu.
3. Olanzapin ublaži simptome maničnih in depresivnih epizod bipolarne motnje.
4. Olanzapin v kombinaciji z litijem oz. valproatom zmanjša stopnjo relapsa za 50 %.
5. Monoterapija z olanzapinom je učinkovita pri zdravljenju akutnih epizod bipolarne depresije; kombinacija olanzapina s fluoksetinom je še bolj uspešna.
6. Olanzapin izboljša bipolarno depresijo brez indukcije manične faze.
7. Olanzapin je boljši od litija pri preprečevanju relapsa; učinkovit je tako kot litij pri preprečevanju relapsa v depresivno fazo in učinkovitejši od litija pri preprečevanju relapsa v manično fazo.
8. Olanzapin ima vse lastnosti stabilizatorja razpoloženja.

Pregled uporabljenih referenc:

1. Berk M, Ichim L, Brook S.: **Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial.** Int Clin Psychopharmacol. 1999 Nov; 14 (6): 339–43.
2. Corya S, Keck P, Calabrese J, Andersen S, Gillig M, Baker R, Tohen M: **Olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of rapid-cycling bipolar depression.** European Neuropsychopharmacology, Volume 13, Supplement 4 , page: S249, Sept, 2003

3. Evans A, Tohen M, Marneros A, Bowden C, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker R. H., Jacobs T, Baker R, Williamson D, Dossenbach M, Cassano G. B.: **Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: A randomized double-blind controlled 12-month clinical trial.** *European*, Volume 13, Supplement 4, page: S 213, Sept 2003.
4. Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch M, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A.: **A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania.** *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Aug; 21 (4): 389–97.
5. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. **Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study.** *J Clin Psychiatry* 2001 Apr; 62 (4): 273–81
6. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, Breier A, Haro JM.: **Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status.** *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 Sep; 17 (5): 227–37.
7. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V.: **Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group.** *Am J Psychiatry.* 1999 May; 156 (5): 702–9.
8. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A.: **Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group.** *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Sep; 57 (9): 841–9.
9. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA.: **Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania.** *Am J Psychiatry.* 2002a Jun; 159 (6): 1011–7.

10. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A.: **Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy.** Arch Gen Psychiatry. 2002b Jan; 59 (1): 62–9.
11. Tohen M, Marneros A, Bowden C, Calabrese J, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker H, Jacobs T, Baker RW, Williamson D, Evans AR, Cassano and G: **Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial.** Third European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder, Freiburg, Germany, Sept 12–14, 2002c, Bipolar Disorders p 135.
12. Tohen M, Suppes T, Baker RW, Evans AR, Calabrese JR: **Olanzapine combined with mood stabilizers in prevention of recurrence in bipolar disorder: An 18 month study.** European College of Neuropsychopharmacology, Barcelona, Oct 5–9, 2002d European Neuropsychopharmacology Volume 12, Supplement 3, page: S307.
13. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WP, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A: **A 12-week double-blind comparison of olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania.** Archives of General Psychiatry. 2003a; 60, In Press.
14. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. **Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression.** Archives of General Psychiatry. 2003b; 60, In press.
15. Tohen M, Bowden C, Calabrese J, Chou J, Jacobs T, Baker R, Williamson D, Evans A: **Olanzapine’s efficacy for relapse prevention in bipolar disorder: A randomized double-blind placebo-controlled 12-month clinical trial.** European College of Neuropsychopharmacology, Prague, Sept 20–24, 2003c, European Neuropsychopharmacology Volume 13, Supplement 4, page: S212

16. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW.: **Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study.** Am J Psychiatry. 2003d Jul; 160 (7): 1263–71.
17. Vieta E, Tohen M, Ketter T, Calabrese J, Andersen S, Detke H, Risser R, Corya S: **Long-term use of olanzapine or olanzapine / fluoxetine for bipolar depression.** European Neuropsychopharmacology, Volume 13, Supplement 4 , page: S 207, Sept, 2003
18. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW.: **A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of dival**