

OLANZAPIN (ZYPREXA) V ZDRAVLJENJU BIPOLARNIH MOTENJ RAZPOLOŽENJA

*Rok Tavčar**

UVOD

Poleg tradicionalne delitve bipolarnih motenj razpoloženja na tip I, kjer so izražene manične ali mešane ter depresivne epizode in tip II, za katerega so značilne hipomanične ter depresivne epizode, se v novejši literaturi vse več piše o t. i. bipolarnem spektru (1). Slednjega nekateri avtorji imenujejo tudi »mehke« bipolarne motnje. Obsega pa različne stopnje nihanja razpoloženja, ki jih lahko uvrstimo na namišljeni kontinuum od evtimije do polno izražene bipolarne motnje tipa I. Akiskal (2), eden izmed najbolj znanih avtorjev s tega področja, na primer opisuje kar sedem tipov bipolarnih motenj, med drugim tudi obliko, ki jo sprožijo antidepresivi ter takšno, ki nastane po zlorabi psihoaktivnih snovi, kar verjetno razkrije že prej obstoječo nagnjenost za razvoj bipolarne motnje.

Motnje bipolarnega spektra so razmeroma pogoste, saj zajemajo do 5 % populacije. Za primerjavo, shizofrenija prizadene približno 1 %, bipolarna motnja tip I pa približno 1,2 do 1,6 % populacije.

ZNAČILNOSTI BIPOLARNIH MOTENJ

Pri vseh oblikah bipolarnih motenj navadno najdlje trajajo depresivne faze, zato večina bolnikov poišče pomoč prav v tej fazi. Težave pri prepoznavanju lahko povzročajo še mešane epizode, ali pa, če so npr. tesnoba, motnje hranjenja, nasilnost, ali pa morda posamezne značilnosti diagnoz iz skupine osebnostnih motenj, odvisnosti ali zlorabe psihoaktivnih snovi pri bipolarni motnji tipa II, vodilni simptom. Poleg tega je pomembno še, kdaj se je bipolarna motnja začela, saj zgodnji začetek motnje vpliva tudi na hujši potek oziroma slabši izid. Zaradi vsega naštetega ni presenetljivo, da se prav pri motnjah iz bipolarnega spektra najpozneje postavi pravilna diagnoza. Po nekaterih podatkih mine od pojava prvih (nespecifičnih) simptomov do postavitve diagnoze od 5 do 7 let, pri bipolarnih motnjah pa celo od 10 do 12 let (3).

* Doc. dr. Rok Tavčar, dr. med. Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje in Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Da bi bila naloga še težja, se bipolarni motnji pogosto pridružijo še druge duševne motnje: motnje kontrole impulzov (v 35 %), mejna osebnostna motnja pri 30 % bolnikov, bulimija pri 23 %, zloraba prepovedanih drog pri 15 %, dismorfofobija pri 12 %, obsesivno-kompulzivna motnja (10 %), zloraba alkohola (8 %), panična motnja in agorafobija (8 %), socialna fobija pri 7 % in generalizirana anksiozna motnja pri 2 % bolnikov.

Bipolarne motnje so povezane ne le s trpljenjem oziroma zmanjšanjem kakovosti življenja bolnikov, pač pa imajo tudi visoko smrtnost. Vsaj 25 % bolnikov poskusi samomor, zaradi samomora umre 11–19 % bolnikov. Ob teh podatkih seveda najprej pomislimo na samomorilnost pri depresiji, zato je nekoliko presenetljiv podatek, da so suicidalne ideacije ugotovili kar pri 50 % bolnikov v mešani epizodi.

Obstaja še nekaj pomembnih ugotovitev glede poteka bipolarnih motenj. Ponovna epizoda se pojavi pri več kot 90 % bolnikov. Tudi ob najboljšem možnem zdravljenju se funkcioniranje popravi šele mnogo kasneje kot sami psihopatološki simptomi. Ugotovili so tudi, da ponavljajoče se epizode lahko vodijo v napredujoče slabšanje remisije. Zato velja, da število epizod lahko vpliva na nadaljnji odziv na zdravljenje in izid bolezni.

Ugotovili so, da ima manija več komponent:

1. Manični simptomi/vedenje (privzdignjenost, razvrtost), ki so najbolj očitni;
2. Psihotični simptomi (blodnje, halucinacije, prevelika senzorična odzivnost);
3. Disforija/negativno razpoloženje (depresija, tesnoba, razdražljivost, nasilnost);
4. Kognitivni simptomi (beg misli, odkrenljivost, slab uvid, dezorganizacija, motnje pozornosti, zmedenost).

Zato se pri kliničnih raziskavah s področja manije večinoma uporabljata najmanj dve ocenjevalni lestvici, ena s področja maničnih simptomov (npr. Youngova lestvica za oceno manije (YMRS)) in druga za oceno depresije (npr. Hamiltonova ali Montgomery-Åsbergina). Seveda tudi pri zdravljenju manične epizode še zdaleč ne zadošča, če samo obvladamo najbolj očitne manične in morebitne pridružene psihotične simptome, hkrati pa npr. z zdravili celo poslabšamo disforijo ter kognitivne simptome. Idealno zdravilo za zdravljenje manije naj bi delovalo na vse zgoraj naštetih komponente. Na splošno se lahko strinjamo z oceno G. Sachsa (4), da je zdravljenje bipolarnih motenj velik izziv tudi za najbolj izkušene zdravnike.

Za zdravljenje manije se pogosto uporabljajo antipsihotiki. Med njimi pa imajo t. i. atipični določene prednosti (5), saj so osebe z bipolarno motnjo bolj občutljive za razvoj ekstrapiramidne simptomatike, ki je pri tej skupini zdravil manj pogosta kot pri klasičnih antipsihotikih. Poleg tega pa atipični antipsihotiki tudi ne povzročajo obrata faze v depresijo (farmakogena depresija). Atipični antipsihotiki se, podobno kot klasični, lahko uporabljajo tudi pri agitirani depresiji ob antidepresivu, ne glede na diagnozo, ker manjšajo vznemirjenost in tesnobo. Vse zgoraj naštetu je že dokaj znano in se v praksi tudi že uporablja. Razmeroma novi pa so dokazi, da je mogoče atipičnim antipsihotikom pripisati tudi delovanje stabilizatorja razpoloženja.

ALI SO ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI INDICIRANI ZA BIPOLARNE MOTNJE?

Ta spoznanja so povzročila tudi dopolnitev registriranih indikacij za nekatere atipične antipsihotike. Sčasoma bo verjetno večina zdravil iz te skupine registrirana tudi za zdravljenje bipolarnih motenj razpoloženja, trenutno pa je olanzapin (Zyprexa) eno izmed prvih zdravil, ki je indicirano za to indikacijo. Zyprexa je indicirana za:

1. zdravljenje zmerne do hude manične epizode;
2. preprečevanje ponovnega pojava bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se v manični epizodi odzvali na zdravljenje z olanzapinom. Ob tem velja poudariti, da ni potrebno, da gre za odziv v trenutni oziroma indeksni epizodi, pač pa lahko tudi v katerikoli prejšnji manični epizodi.

ALI ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI PRI BIPOLARNI MOTNJI TUDI RES DELUJEJO?

Obstaja v celoti 11 novejših raziskav, s katerimi so proučevali učinek olanzapina, tako v akutni maniji oziroma mešani epizodi (6 raziskav), kot tudi v depresiji (1 raziskava) ter v preprečevalnem zdravljenju (4 raziskave).

Z raziskavama olanzapina proti valproatu ali haloperidolu so proučevali odziv na zdravljenje v akutni maniji. V prvi raziskavi (6) so v opazovalnem obdobju treh tednov primerjali učinkovitost olanzapina (v povprečnem odmerku 17,4 mg dnevno) in valproata (povprečni odmerek 1401,2 mg dnevno). Ugotovili so, da se je povprečna skupna ocena po lestvici YMRS v skupini na olanzapinu zmanjšala za 13,36 točk, v skupini na valproatu pa za 10,39 točk ($p < 0,05$). Podobno razliko so dobili pri primerjavi učinkovitosti zdravljenja bolnikov z manijo brez psihotičnih simptomov ($p < 0,001$), medtem ko sta se pri obeh vrstah zdravljenja

pri bolnikih s psihotičnimi simptomi enako znižali skupna ocena na lestvici YMRS. V drugi raziskavi (7) v trajanju 6 tednov so primerjali delež bolnikov, ki dosežejo remisijo (opredeljeno kot največ 12 točk na YMRS lestvici) ob zdravljenju z olanzapinom (15 mg dnevno) ali haloperidolom (10 mg dnevno). Obe zdravili sta bili primerljivo učinkoviti, saj je približno polovica bolnikov v celotni skupini in tudi tistih v podskupini s psihotičnimi simptomi dosegla remisijo. Pri bolnikih brez psihotičnih simptomov je bil olanzapin učinkovitejši (remisija pri 56,7 % bolnikov) kot haloperidol (remisija pri 41,6 % bolnikov, $p < 0,05$). V isti raziskavi so proučevali še obrat v depresijo. V 6 tednih je doživelo depresivno epizodo 4,7 % bolnikov na olanzapinu in 12,2 % bolnikov na haloperidolu. S tem se je ponovno potrdilo dejstvo, da je uporaba klasičnih anti-psihotikov povezana s povečanim tveganjem za razvoj (farmakogene) depresije.

V eni izmed prvih raziskav, s katero so proučevali uporabo atipičnih antipsihotikov kot stabilizatorjev razpoloženja (8), so primerjali olanzapin z litijem. Bolniki so najprej v odprtem delu raziskave 6 do 12 tednov prejeli kombinacijo olanzapina (5–20 mg dnevno) in litija (odmerek je bil prilagojen tako, da je bila koncentracija v serumu v terapevtskem območju). Nato so bolnike v dvojno slepem delu raziskave postopno (v 4 tednih) uvrstili v skupini, ki sta naslednjih 48 tednov prejeli le olanzapin ali le litij (oboje v enakih odmerkih kot zgoraj). V obeh skupinah so spremljali število in vrsto ponovnih epizod. Pogostnost vseh epizod skupaj (tako maničnih kot depresivnih) je bila med skupinama tik nad mejo statistične značilnosti ($p = 0,055$), vendar so bile numerično gledano ponovne epizode v skupini na olanzapinu vseeno nekaj redkejše (pri 30,0 % bolnikov) kot pri bolnikih na litiju (pri 38,8 % bolnikov). Pogostnost depresivnih epizod se med skupinama ni razlikovala (obkraj okoli 16 %), pač pa so bile manične epizode skoraj dvakrat redkejše pri bolnikih na olanzapinu (pri 14,3 %) kot pri tistih na litiju (28,0 %). Ob tem velja poudariti, da so bolniki olanzapin jemali v povprečju dlje časa (čas do prekinitve je bil 303 dni) v primerjavi z litijem (207 dni), kar kaže na boljše sodelovanje in lažje prenašanje zdravila. Tudi število hospitalizacij je bilo pri bolnikih na olanzapinu manjše (14,3 %) kot pri tistih na litiju (22,9 %, $p < 0,05$). V splošnem med skupinama ni bilo razlik pri pojavu nezaželenih učinkov kot vzroku za prekinitve zdravljenja. Pri skupini na olanzapinu so bili najpogostejši neželeni učinki neoznačena depresija (20,7 %) ter nespečnost in manija (obkraj po 7,8 %), pri bolnikih na litiju pa se je najpogosteje pojavljal tremor (22,4 %), manija (20,6 %) in neoznačena depresija (11,7 %). Odmerki olanzapina so bili v odprtem delu raziskave povprečno 13,5 mg dnevno, v dvojno slepem pa 11,9 mg dnevno, medtem ko so bolniki v prvem delu raziskave prejeli 1003,3 mg litija dnevno, v drugem delu pa 1102,7 mg (ob tem je bila serumska koncentracija litija 0,765 mmol/l).

Olanzapin pogosto povezujejo s povečanjem telesne teže. V raziskavi so ugotovili, da je porast telesne teže pri bolnikih na olanzapinu in valproatu potekal po podobnem vzorcu, torej hiter porast prvih 19 tednov, nato pa so bolniki dosegli plato. Vendar pa je bila največja pridobljena teža nekoliko večja v skupini na olanzapinu (približno 5,5 kg) kot na valproatu (4 kg).

ZAKLJUČEK

- Olanzapin je tudi pri zdravljenju bipolarnih motenj pokazal hiter in močan učinek in večje zmanjšanje maničnih simptomov glede na placebo in valproat. Učinek je bil tudi hitrejši, odziv na zdravljenje in stopnja remisije pa večja.
- Olanzapin učinkuje na vrsto simptomov in pri več podskupinah bolnikov, tudi tistih z mešanimi epizodami ali s hitrim menjavanjem faz (9). Olanzapin tudi zmanjšuje depresivne simptome.
- Zdravilo je varno in dobro prenosljivo, njegov varnostni profil je primerljiv z valproatom in ugodnejši kot pri haloperidolu.
- Med zdravljenjem manije niso našli nobenih novih neželenih učinkov, pogostnost neželenih učinkov je bila podobna kot pri zdravljenju shizofrenije.
- Prednost olanzapina je tudi v tem, da je njegova uporaba enostavna (odmerjanje enkrat dnevno), zdravilo pa je na voljo v več farmacevtskih oblikah (običajne in hitro topljive tablete ter injekcije za intramuskularno uporabo).

LITERATURA

1. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59: S5–S30.
2. Akiskal HS. Validating »hard« and »soft« phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity?. *J Affect Disord* 2003; 73: 1–5.
3. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin FK. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?. *J Affect Disord* 1999; 52: 135–44.

4. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 573–81.
5. Tohen M, Jacobs TG, Feldman FD. Onset of action of antipsychotics in the treatment of mania. *Bipolar Disord* 2000; 2: 261–8.
6. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1011–7.
7. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, et al (2002). A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1218–26.
8. Tohen M et al (2002). Presented at the 3rd European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder, Germany, 13 September 2002.
9. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* 2003; 73: a 55–61.