

Praktyczne aspekty zastosowania olanzapiny w leczeniu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej

Practical aspects of the use of olanzapine in the treatment of schizophrenia and bipolar disorders

Magdalena Podogrodzka, Marek Jarema

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Abstract

The aim of this publication is to analyse available data on clinical indications, safety and dosing of olanzapine. Olanzapine is an atypical antipsychotic agent which has been present in clinical practice for several years. It has a pleiotropic pharmacology and affects dopaminergic, serotonergic, muscarinic and adrenergic activities. Clinical studies and trials have proven its efficiency in treating schizophrenia causing, in contrast to classical antipsychotic drugs, few extrapyramidal side effects. Olanzapine proved also to be effective in acute maniac episodes and in the maintenance treatment of bipolar disorder. The most common and problematic side effect is weight gain and subsequent metabolic disorders.

Psychiatria 2010; 7, 5: 180–188

key words: olanzapine, efficacy, tolerability, indications

Wstęp

Klasyczne leki antypsychotyczne pierwszej generacji, od prawie 60 lat obecne w praktyce klinicznej i stosowane w terapii wielu zaburzeń psychicznych, są coraz częściej zastępowane przez leki atypowe. Wprowadzona w 1996 roku na rynek olanzapina ma również skuteczny profil działania w stosunku do objawów wytwórczych schizofrenii, a jednocześnie niemal minimalny potencjał wywoływania niepożądanych działań pozapiramidowych. W przeciwieństwie do leków I generacji wykazuje istotny wpływ na negatywne objawy psychotyczne. Kilka lat temu udowodniono również jej skuteczność i zarejestrowano do leczenia ostrych epizodów manii i zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej. W charakterystyce produktu leczniczego olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii oraz manii

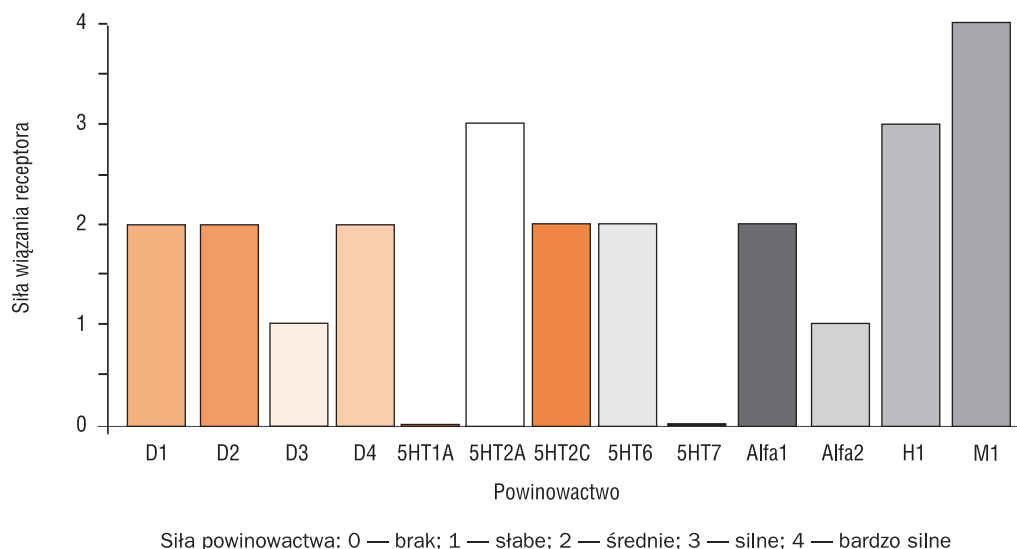
i w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, natomiast w praktyce klinicznej stosuje się ją w terapii wielu innych zaburzeń psychicznych (są to jednak zaburzenia niewymienione we wskazaniach, czyli tzw. *off-label*), między innymi w depresji lekoopornej, w zaburzeniach zachowania u dzieci i młodzieży, zaburzeniach zachowania w przebiegu otępienia, zaburzeniach związanych z nieprawidłową kontrolą impulsów czy zaburzeniach osobowości typu *borderline*.

W badaniach klinicznych skuteczność olanzapiny jest konfrontowana z częstym działaniem niepożądanym leku — przyrostem masy ciała wiążącym się z zaburzeniami metabolicznymi, z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem tętniczym włącznie. Dlatego celowe jest dokonanie przeglądu skuteczności i tolerancji tego leku, który obecnie jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG).

Farmakokinetyka i farmakodynamika olanzapiny

Olanzapina jest pochodną tienobenzodiazepiny, chemicznym analogiem klozapiny, który posiada szcze-

Adres do korespondencji:
lek. Magdalena Podogrodzka
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel./faks: (22) 458 25 10



Rycina 1. Profil farmakologiczny olanzapiny
Figure 1. Pharmacological profile of olanzapine

gólne powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, α_1 , D₂, D₄, M₁ i H₁ [1] (patrz ryc. 1).

Czas półtrwania olanzapiny wynosi średnio 30 godzin (co pozwala na stosowanie jej raz dziennie — patrz dalej), a jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom CYP1A2. Jej metabolizm indukują palenie tytoniu i karbamazepina — mogą prowadzić do zmniejszenia jej stężenia we krwi. Z kolei inhibitory CYP1A2, jak na przykład fluwoksamina czy ciprofloksacyna, hamują eliminację olanzapiny i podczas ich stosowania należy rozważyć zmniejszenie jej dawki.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono, by w metabolizmie olanzapiny brał udział układ głównych izoenzymów cytochromu P450. Stąd nie wpływa ona na metabolizm między innymi trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, warfaryny, teofiliny i diazepamu. Nie obserwuje się również interakcji z solami litu, biperydenem czy walproinianem.

Węgiel aktywowany zmniejsza jej biodostępność o około 50–60%, dlatego w razie konieczności powinien być podawany co najmniej 2 godz. przed spożyciem olanzapiny lub po spożyciu. Olanzapina nie wpływa również na farmakokinetykę fluoksetyny, cymetydyny i pojedynczych dawek leków zobjętniających kwas solny (glin, magnez) [2].

Hipoteza upatrująca przyczyn schizofrenii w zwiększonej aktywności neuroprzekaźnika — dopaminy w mózgu osób chorych opierała się początkowo na obserwacji, że agoniści dopaminowi wywoły-

wali lub pogarszali objawy psychotyczne i maniakalne [3]. Blokowanie receptorów D₂ jest kluczowym mechanizmem działania większości skutecznych leków antypsychotycznych, szczególnie w odniesieniu do omamów i urojeń, lecz niekoniecznie musi stanowić jedyną metodę walki z objawami psychotycznymi. Co więcej, działanie neuroleptyków antagonistycznych wobec receptorów DA i związane z nim nieustanne spekulacje na temat roli przekazywania dopaminergicznego w genezie psychozy nadal nie doprowadziły do wyjaśnienia podłoża wielu zaburzeń psychotycznych. Nie stworzyły również precyzyjnych teoretycznych założeń, wedle których należałoby projektować nowe leki przeciwpsychotyczne.

Farmakodynamika atypowych leków przeciwpsychotycznych jest bardzo różnorodna i nie pozwala na ujednoczenie teorii ich działania antypsychotycznego. Olanzapina wyróżnia się wśród nich istotnym działaniem antymuskarynowym (anty-M₁) oraz umiarkowanie silnym antyhistaminowym (anty-H₁). Podobnie jak klozapina wykazuje powinowactwo do receptorów D₂ i 5-HT_{2A}, przy względnie słabszym powinowactwie do D₂. Posiada większe powinowactwo do mezolimbicznych receptorów dopaminergicznych niż do receptorów DA układu nigrostriatalnego. Tak jak klozapina ma właściwości aktywacji czynnika transkrypcyjnego c-fos w korze przedczołowej, co może mieć związek z jej korzystnym działaniem na negatywne objawy schizofrenii. Olan-

zapina, w odróżnieniu od klozapiny, nie wpływa natomiast toksycznie na szpik kostny.

Klasyczne neuroleptyki, szczególnie te o silnym powinowactwie do receptora D_2 (np. haloperidol i flufenazyne), mają względnie wysokie ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych, nawet gdy są stosowane w umiarkowanych dawkach. Objawy te obejmują akatyzię, ostre dystonie i dyskinezy oraz stopniowo postępującą bradykinezę parkinsonowską, a także późne dyskinezy i dystonie. U ich źródła leży najprawdopodobniej obniżona transmisja dopaminergiczna w zwojach podstawy i okolicy przedczołowej [4]. Wyniki badań z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykazały, że do działania antypsychotycznego leków wystarczy zajęcie tylko 60–80% receptorów D_2 . Blokada więcej niż 80% receptorów D_2 wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych oraz prowadzi do hiperprolaktynemii spowodowanej blokadą receptorów D_2 w mammotroficznych komórkach płata przedniego przysadki (które w warunkach fizjologicznych są w sposób toniczny hamowane przez dopaminę produkowaną w jądrze łukowatym podwzgórza) [5–8].

Niskie ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych podczas leczenia olanzapiną jest najprawdopodobniej odzwierciedleniem jej większego powinowactwa do receptorów $5-HT_2A$ niż do D_2 [9, 10]. Co ciekawe, podobny mechanizm można odnaleźć w niektórych lekach starszej generacji, na przykład loksapinie [9, 10]. W badaniach z wykorzystaniem PET wykazano również, że olanzapina (podobnie jak klozapina, kwetiapina i ziprasidon, ale nie apiprazol i risperidon) posiada umiarkowane powinowactwo do receptorów D_2 w zwojach podstawy połączone z właściwością względnie szybkiej dysocjacji [11, 12]. Ponadto, do zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych przyczynia się antycholinergiczna aktywność olanzapiny. Aktywność ta ogranicza również konieczność stosowania antymuskarynowych leków przeciwparkinsonowskich (jak benztropina, biperiden, procyklidyna i triheksyfenidyl) u pacjentów leczonych olanzapiną — co często ma miejsce podczas leczenia klasycznymi neuroleptykami [4, 13].

Skuteczność olanzapiny w leczeniu schizofrenii

Pozytywne objawy psychozy (pobudzenie, agresja, omamy i urojenia) są redukowane przez leki antypsychotyczne stosunkowo łatwo, podczas gdy objawy negatywne (wycofanie społeczne, brak motywacji)

i obniżenie funkcji poznawczych (np. osłabienie pamięci świeżej, trudności w płynnym wypowiedzianiu się, zaburzenia pamięci operacyjnej) są częstą przyczyną niepowodzeń terapeutycznych i przyczyniają się do przewlekłej niepełnosprawności chorych [4, 14].

Jedno z największych badań nad skutecznością olanzapiny w leczeniu schizofrenii przeprowadzono w 1996 roku [15]. Było to międzynarodowe, wieloosrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą oceniające właściwości olanzapiny i haloperidolu. Olanzapina cechowała się nieznacznie lepszymi wynikami w zakresie skali *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS, $p < 0,02$) oraz w zmniejszaniu objawów negatywnych schizofrenii w skali *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, $p = 0,03$) niż haloperidol [16]. Natomiast w odniesieniu do objawów pozytywnych przewaga olanzapiny nad haloperidolem była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,06$).

Skuteczność olanzapiny porównano również w 1995 roku z haloperidolem i placebo (podwójnie ślepa próba na 413 pacjentach) [17]. Zastosowano 3 przedziały dawek olanzapiny 2,5–7,5; 7,5–12,5 i 12,5–17,5 mg/dobę oraz haloperidol w dawkach 10–20 mg/dobę. Pośrednia i najwyższa dawka olanzapiny oraz haloperidolu były skuteczniejsze niż placebo w redukcji objawów schizofrenii w skali BPRS, a także w zakresie objawów pozytywnych. Z kolei wobec objawów negatywnych w skali *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) okazała się skuteczna jedynie dawka najniższa i najwyższa olanzapiny [18]. Wynik badania sugeruje, że olanzapina jest skutecznym lekiem w dawkach 2,5–17,5 mg, ale wyższe dawki mogą mieć również swoje zalety. Nie ma dotychczas danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa dawki powyżej 25 mg/dobę.

W nieco mniejszym badaniu w populacji japońskiej z rozpoznaniem schizofrenii ($n = 182$) wykazano porównywalną skuteczność olanzapiny i haloperidolu w zakresie zwalczania objawów pozytywnych oraz znamienne wyższość olanzapiny w leczeniu objawów negatywnych przy jednocześnie lepszej tolerancji leku przez pacjentów [19].

Według opublikowanych rok temu wyników badania *European First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST), olanzapina, podobnie jak i inne LPIIG (amisulpiryd, kwetiapina, ziprasidon), częściej daje pozytywną odpowiedź oraz remisję u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii w porównaniu z haloperidolem [20].

Porównanie skuteczności olanzapiny z LPIIG (kwetiapiną, risperidonem, ziprasidonem), a także z perfenazyną, umożliwiło głośne badanie *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) [21, 22].

W grupie osób chorujących przewlekłe na schizofrenię, przyjmujących olanzapinę, odnotowano najniższy odsetek pacjentów rezygnujących z terapii przed upływem 18 miesięcy, bez względu na przyczynę. Olanzapina wykazała także przewagę nad kwetiapiną i risperidonem pod względem długości czasu, jaki upływał do momentu rezygnacji z leczenia. Natomiast w porównaniu z perfenazyną i ziprasidonem czas ten nie był znamienne dłuższy. Rezygnacja z leczenia olanzapiną częściej niż w przypadku pozostałych leków wiązała się z przyrostem masy ciała lub zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Leucht, który przeprowadził liczne metaanalizy badań klinicznych nad lekami przeciwpsychotycznymi, stwierdza, że spośród LPIIG olanzapina jest najskuteczniejsza (pod uwagę brał poprawę w zakresie skali PANSS i innych skal oraz odsetek chorych rezygnujących z terapii). Zwraca on jednak uwagę na ograniczoną wiarygodność takiego wniosku, który może wynikać z dużej różnorodności przeanalizowanych badań (różnice w ich jakości, czasie trwania, stosowanych dawkach leków i sponsoringu przemysłu farmaceutycznego). Wielokrotnie podkreśla konieczność indywidualnego doboru leku do potrzeb pacjenta [23–26].

Dane te potwierdzają fakt, że od chwili wprowadzenia olanzapiny do leczenia lek ten okazał się jednym z najbardziej skutecznych LPIIG w leczeniu schizofrenii. Można zaryzykować twierdzenie, że obecnie leczenie olanzapiną to standard farmakoterapii schizofrenii, jakkolwiek niektóre ograniczenia wynikające głównie z jej tolerancji limitują możliwość jej klinicznego zastosowania (patrz dalej).

Skuteczność olanzapiny w leczeniu epizodów manii i w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

Siedem lat temu *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała olanzapinę jako lek wskazany w terapii ostrej fazy epizodu maniakalnego/mieszanego (w monoterapii lub jako lek wspomagający działanie litu lub walproinianu) oraz w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W dwóch dużych randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z ostrym epizodem manii wykazano znamienne wyższą skuteczność olanzapiny nad placebo [27, 28]. W innym badaniu porównano rezultaty leczenia manii olanzapiną i kwasem walproinowym. W grupie leczonej olanzapiną wykazano istotnie większą poprawę kliniczną w zakresie skali *Young Mania Rating Scale* (YMRS) i uzyskano istotnie wyższą częstość remisji [29]. Ostre objawy maniakalne

były także skuteczniej leczone przez olanzapinę niż przez sole litu [30].

Także inne atypowe leki przeciwpsychotyczne mają udowodnione działanie przeciwmaniakalne, ale brakuje badań bezpośrednich porównawczych (tzw. *head-to-head*) oceniających ich skuteczność względem siebie. Perlis i wsp. przeprowadzili obszerną metaanalizę 12 badań klinicznych oceniających skuteczność atypowych leków przeciwpsychotycznych w monoterapii (względem placebo) oraz 6 badań, w których leki te były dodane do terapii litem lub walproinianem. W sumie analizie poddano ponad 4000 pacjentów, w tym 1750 przyjmujących placebo. Wszystkie — olanzapina, aripiprazol, kwetiapi-na, risperidon i ziprasidon — wykazały znamienne skuteczność w monoterapii manii, natomiast porównania nie wykazały znaczących różnic pomiędzy lekami [31].

Wielu pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wymaga długoterminowej terapii podtrzymującej zapobiegającej nawrotom choroby. Olanzapina w dawce 5–20 mg/dobę znamienne wydłuża czas remisji u tych chorych, u których wcześniej zaobserwowano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną w fazie manii lub epizodu mieszanego. Średni czas bez nawrotu wynosił 174 dni dla olanzapiny i 22 dni dla placebo [32]. Olanzapina wykazuje też istotną wyższość w tym względzie nad litem. Natomiast obydwa leki posiadają podobną skuteczność w zapobieganiu wystąpienia epizodu depresyjnego w ChAD. Olanzapina powodowała istotnie większy przyrost masy ciała (średnio 1,8 kg) w porównaniu z litem (–1,4 kg) [33]. Obecnie panuje dość powszechna opinia, że olanzapina jest jednym z nielicznych LPIIG, który z powodzeniem może być stosowany w ChAD, zarówno do leczenia zespołów maniakalnych, jak i do kontynuowania tego leczenia, mającego na celu zapobieganie nawrotom choroby. Uwagi dotyczące ograniczeń w takim stosowaniu olanzapiny, wynikających z jej tolerancji, a zamieszczone w rozdziale o stosowaniu olanzapiny w schizofrenii, są także aktualne w odniesieniu do ChAD (patrz dalej).

Inne próby stosowania olanzapiny (zastosowanie off-label)

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, powinna więc być stosowana u chorych z psychozami; takie kryteria spełnia zarówno schizofrenia, jak i ChAD i takie są wskazania odnotowane w charakterystyce produktu leczniczego olanzapina). Olanzapina może być również stosowana u chorych z innymi formami

psychozy, na przykład w zespołach urojeniowych, parafrenicznych, w stanach psychotycznych wynikających z przyczyn egzogennych (np. towarzyszących chorobom somatycznym). Może być też stosowana u chorych z różnymi postaciami otępienia czy innych organicznych chorób psychicznych wykazujących objawy psychotyczne, pobudzenie, zachowania agresywne, ale należy stosować w takich przypadkach niższe dawki (patrz dalej). Nie powinno się jej stosować doraźnie, na przykład w celu uspokojenia chorych czy ułatwienia zasypiania.

Dawkowanie

Dawkowanie olanzapiny powinno być dobierane indywidualnie do potrzeb chorego. W charakterystyce produktu leczniczego olanzapiny jest mowa o początkowej dawce 10 mg dziennie u chorych na schizofrenię i 15 mg u chorych maniakalnych. Dawka ta może być zwiększona do 20 mg dziennie, a jej przekroczenie wymaga dokładnej oceny korzyści/ryzyka. Dawki mniejsze niż 10 mg dziennie (np. 5 mg/d.) są zalecane u osób powyżej 65. roku życia albo u chorych z zaburzoną czynnością nerek i wątroby. Olanzapina może być podawana raz dziennie (najczęściej wieczorem) albo w dawkach podzielonych, przy czym najczęściej utrzymuje się zasadę, aby większa była dawka wieczorna, co wiąże się głównie z sedującym działaniem leku. W praktyce klinicznej za najwyższą dawkę uważa się 25 mg /d. i stosuje ją tylko u chorych, którzy dobrze tolerują ten lek, nie mają odchyłań w badaniach laboratoryjnych, dobrze współpracują w leczeniu, a zwiększenie dawki olanzapiny odnosi pożądany skutek. Jednak trzeba przestrzec, że nie ma bezpośredniego związku między skutecznością przeciwpsychozy olanzapiny a jej dawką (powyżej 20–25 mg dziennie), natomiast rośnie ryzyko objawów nietolerancji leku. Za najniższą dawkę podtrzymującą olanzapiny w leczeniu schizofrenii lub ChAD uważa się 5 mg dziennie; dawki niższe podtrzymujące mogą być wskazane u starszych chorych lub z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek.

Olanzapina jest dostępna w formie tabletek doustnych, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz iniekcji domięśniowych. Tak szeroka oferta sprawia, że lek może być stosowany u różnych chorych, także u osób nie w pełni współpracujących w leczeniu (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej eliminują ryzyko pozbycia się leku przez chorego — wyplucia go) oraz u chorych pobudzonych i odmawiających przyjęcia leku w formie doustnej (iniekcje). Dostępność olanzapiny w iniekcjach domię-

śniowych sprawia, że u chorych niespokojnych lub negatywnie nastawionych do leczenia farmakologicznego istnieje możliwość rozpoczęcia leczenia olanzapiną w iniekcjach, a następnie, po uzyskaniu uspokojenia chorego, kontynuowania leczenia tym samym lekiem w formie doustnej. Eliminuje to konieczność ryzykownej zmiany leczenia, jak to miało miejsce, gdy chory mógł odnieść korzyści z zastosowania olanzapiny, ale wskutek braku współpracy w leczeniu konieczne było podanie innego leku przeciwpsychozy w iniekcji, a następnie zmiana leczenia na olanzapinę. Ponieważ takim lekiem podawanym w iniekcji był zwykle haloperidol, lek powodujący często uciążliwe i przykre objawy uboczne, po takiej iniekcji chorzy często utwierdzali się w przekonaniu, że lek „źle na nich działa” i byli nadal negatywnie nastawieni do dalszego leczenia. Ryzyko takiego niekorzystnego przebiegu leczenia zostało zminimalizowane, gdyż olanzapinę można podawać zarówno w iniekcji, jak i w formie tabletek doustnych.

Nie powinno się wykorzystywać sedujących właściwości olanzapiny do doraźnego uspokajania chorych niepsychotycznych lub dla doraźnego leczenia bezsenności. Olanzapinę, podobnie jak wszystkie leki neuroleptyczne powinno stosować przede wszystkim w leczeniu epizodów psychotycznych.

Bezpieczeństwo i tolerancja

Olanzapina wykazuje stosunkowo niewiele działań niepożądanych. Najczęstszymi skutkami ubocznymi leku (występującymi u ponad 10% leczonych chorych) są przyrost masy ciała, nadmierna senność, sedacja i wzrost stężenia prolaktyny w osoczu.

Allison i wsp. [34] podaje średni przyrost masy ciała pacjentów leczonych przez 10 tygodni: klozapiną (4,45 kg), olanzapiną (4,15 kg), sertindolem (2,92 kg), kwetiapią (2,18 kg) (po 6 tyg.), risperidonem (2,10 kg), haloperidolem (1,08 kg) i ziprasidonem (0,04 kg). Wzrost masy ciała związany z olanzapiną ma tendencję do uzyskania *plateau* w ciągu 8–12 miesięcy [35]. Na istotny wzrost masy ciała są narażone szczególnie dzieci [36].

Z praktycznego punktu widzenia ważne jest, że przyrost masy ciała w czasie leczenia olanzapiną nie dotyczy wszystkich chorych, a ryzyko to jest większe u chorych:

- obciążonych dziedzicznie zaburzeniami metabolicznymi (np. cukrzycą);
- obciążonych innymi chorobami somatycznymi i leczonych farmakologicznie z tego powodu;
- z nadwagą przed leczeniem;
- przybierających na wadze w czasie uprzednich kuracji przeciwpsychozy;

- leczonych jednocześnie innymi lekami (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami normotymicznymi);
- nieprzestrzegających diety i prowadzących siedzący tryb życia;
- używających substancji psychoaktywnych.

Przyrost masy ciała spowodowany przyjmowaniem olanzapiny może powodować nadciśnienie tętnicze i w konsekwencji wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [37]. W analizie *post hoc* 113 pacjentów z ChAD leczonych olanzapiną przez kilka miesięcy zaobserwowano wzrost ciśnienia skurczowego o 13,1% (11 mm Hg), a rozkurczowego o 9,4% (5,9 mm Hg). Ciśnienie tętnicze nie wzrosło tylko u tych chorych, u których wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) utrzymał się na poziomie przed rozpoczęciem terapii.

Dlatego celowa jest ocena ryzyka ewentualnego przyrostu masy ciała przed podjęciem decyzji o wyborze leku. Za najlepszy sposób oceny masy ciała uważa się pomiar BMI. Oblicza się go, dzieląc masę ciała w kilogramach przez wzrost w metrach do kwadratu; prawidłowo wynosi on 20–25; wartości powyżej 25 wskazują nadwagę, a powyżej 30 — otyłość wymagającą leczenia. Jeżeli w czasie leczenia wzrasta masa ciała, to z reguły dzieje się tak na początku terapii, a z czasem ryzyko to jest mniejsze i masa ciała „stabilizuje się”. Praktycznie istotne jest też ustalenie, kiedy przyrost masy ciała powinien być czynnikiem decydującym o zmianie leczenia. Uważa się też, że jeżeli stan chorego jest dobry, a przyrost masy ciała nie jest istotny (czyli < 7% wagi wyjściowej), nie należy rozważać zmiany leku, ale wdrożyć techniki zmniejszające ryzyko przyrostu masy ciała:

- monitorowanie masy ciała (stały pomiar BMI);
- dietę ubogą w tłuszcze i węglowodany, możliwie niskokaloryczną;
- aktywność fizyczną (codzienne ćwiczenia fizyczne, rezygnację z siedzącego trybu życia);
- psychoedukację dla chorego i jego bliskich.

Leczenie farmakologiczne nadwagi (otyłości) w czasie leczenia przeciwpsychotycznego nie jest zalecane, gdyż wiąże się z ryzykiem pogorszenia stanu psychicznego chorego lub niekorzystnych interakcji lekowych między lekiem przeciwpsychotycznym a lekiem zwalczającym otyłość. Nie zaleca się na przykład stosowania sibutraminy, a orlistat nie okazał się skuteczny w redukowaniu nadwagi u chorych przyjmujących klozapinę lub olanzapinę. Próbowano z powodzeniem stosować metforminę u chorych biorących olanzapinę (ale także inne LPIIG — risperidon lub kwetiapinę). Okazało się,

że stosowanie metforminy prowadziło do spadku wagi chorych porównywalnego do efektu zmiany stylu życia [38]. W obszernej analizie dotychczasowych wyników badań dodawanie metforminy do leczenia przeciwpsychotycznego wpływało korzystnie nie tylko na masę ciała (spadek o średnio 3,16 kg), BMI (zmniejszenie o średnio 1,21) i obwód w pasie (zmniejszenie o średnio 1,99 cm), ale także na zmniejszenie ryzyka oporności na insulinę; ryzyko zachorowania na cukrzycę nie było statystycznie mniejsze [39]. Próbowano też stosować topiramát u chorych, którzy przybierali na wadze w czasie leczenia olanzapiną i kombinacja taka okazała się skuteczna w sensie redukcji masy ciała chorych, a ponadto poprawiała niektóre parametry metaboliczne (stężenie glukozy, insuliny, cholesterolu i triglicerydów) [40]. Podobnie korzystny efekt w sensie zmniejszenia masy ciała uzyskano, dodając aripiprazol (inny LPIIG) do olanzapiny i także w tym badaniu uzyskano poprawę niektórych parametrów laboratoryjnych (stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL) [41]. Dane te oznaczają, że być może zaburzenia metaboliczne występujące w czasie leczenia niektórymi LPIIG mogą być skutecznie korygowane farmakologicznie, jednak doniesienia wstępne powinny być potwierdzone w obszerniejszym materiale klinicznym.

Ze stosowaniem olanzapiny wiążą się hiperlipidemia i hiperglikemia wraz z cukrzycą typu 2. Koro i wsp. [37, 42] oszacowali to ryzyko na odpowiednio 3,4 i 4,2-krotnie większe niż przy klasycznych neuroleptykach oraz 4,6 i 5,8 raza większe niż przy braku jakiegokolwiek leczenia przeciwpsychotycznego. Ryzyko związane z risperidonem było znacznie niższe i osiągało wartości 0,81 i 1,6-krotnie większe od klasycznych neuroleptyków oraz 1,1 i 2,2-krotnie większe niż przy braku leczenia przeciwpsychotycznego. W badaniu Lamberta i wsp. [43] wzrost ryzyka cukrzycy typu 2. podczas leczenia olanzapiną został potwierdzony, lecz miał nieco mniejsze wartości niż w ocenie Koro (OR [*odds ratio*] 1,36, 95% CI [*confidence interval*] 1,20–1,53) w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Podczas 11-letniej obserwacji populacji chorych na schizofrenię w Finlandii okazało się, że śmiertelność wśród chorych leczonych przeciwpsychotycznie była niższa niż u chorych nieleczonych. Porównanie śmiertelności chorych na schizofrenię leczonych różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon, thioridazin, haloperidol oraz perfenazyna) dowiodło wyższej śmiertelności u chorych leczonych kwetiapiną, risperidonem lub

haloperidolem niż perfenazyną. Leczenie klozapiną i olanzapiną, w porównaniu z innymi lekami, wiązało się z nieznacznie niższymi współczynnikami śmiertelności całkowitej i śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca [44].

Indukowana przez olanzapinę hiperprolaktynemia jest zazwyczaj łagodna i ma charakter przemijający [45]. Lek ten może być zatem alternatywą dla kobiet z zaburzeniami cyklu miesięczkowego spowodowanego przyjmowaniem klasycznych neuroleptyków I generacji, pod warunkiem uważnej kontroli masy ciała.

W badaniu Beasleya i wsp. [46] u chorych otrzymujących olanzapinę nie zaobserwowano wzrostu nasilenia objawów parkinsonowskich ani akatyzzji. Wynik badania sugeruje, że olanzapina w dawkach do 20 mg powoduje minimalne niepożądane objawy pozapiramidowe.

W innym badaniu tego autora [47] oceniono częstość występowania późnych dyskinez u pacjentów leczonych albo olanzapiną, albo haloperidolem (obydwa leki w dawkach np. 14 mg/dobę). Podczas rocznej obserwacji stwierdzono, że chorzy przyjmujący olanzapinę 17 razy rzadziej rozwijają późne dyskinezy w porównaniu z grupą otrzymującą haloperidol (odpowiednio 0,5% i 7,4%). Niemniej, ryzyko wystąpienia późnych dyskinez nie zostało całkowicie wyeliminowane. Natomiast u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych agonistami dopaminy, u których wystąpiła psychoza polekowa, olanzapina bardzo często powoduje nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy [48].

W grupie pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, podczas stosowania olanzapiny, jak i wszystkich innych atypowych leków przeciwpsychotycznych (w tym klozapiny i ziprasidonu), zaobserwowano zwiększoną częstość zgonów i incydentów naczyniowo-mózgowych w porównaniu z placebo [49]. W związku z powyższym FDA wydała ostrzeżenie o 1,6–1,7-krotnym wzroście ryzyka śmierci związanym z wszystkimi atypowymi lekami antypsychotycznymi w tej grupie chorych.

Wydłużenie odstępu QT w EKG w trakcie leczenia olanzapiną występuje bardzo rzadko, więc w przeciwieństwie do na przykład sertindolu kontrola krzywej EKG nie jest konieczna.

Większe dawki olanzapiny mogą powodować wzrost stężenia transaminaz, zazwyczaj, choć nie zawsze, o charakterze przemijającym. W związku z powinowactwem leku do receptora muskarynowego M1 obserwuje się również łagodne działanie antycholinergiczne, przeważnie pod postacią łagodnych za-

parć, suchości w jamie ustnej, zaburzeń akomodacji oczu czy niemożności oddania moczu pomimo parcia [2].

Jednoczesne przyjmowanie związków litu lub walproinianu powoduje częstsze występowanie drżenia, suchości w jamie ustnej, wzrostu apetytu i przyrostu masy ciała [2].

Jednym z częściej zgłaszanych objawów ubocznego działania olanzapiny jest sedacja przejawiająca się uczuciem nadmiernego uspokojenia, senności w ciągu dnia, spowolnieniem psychoruchowym, zniechęceniem, brakiem motywacji do podejmowania aktywności. Objaw ten zwykle występuje na początku leczenia i potem łagodnieje, jest też zależny od dawki olanzapiny. Aby go uniknąć, zaleca się przyjmowanie leku wieczorem, unikanie substancji uspokajających, unikanie nadwagi, aktywność fizyczną. Niekiedy pomaga pita w umiarkowanych ilościach kawa lub kontrola ciśnienia krwi i ewentualne zapobieganie jego spadkom.

Ponieważ olanzapina jest skutecznym i względnie dobrze tolerowanym lekiem przeciwpsychotycznym, subiektywne odczucia chorych w czasie leczenia olanzapiną są z reguły pozytywne. Razem z łatwym dawkowaniem (z reguły raz dziennie, wieczorem) sprawia to, że współpraca chorych w leczeniu olanzapiną jest zwykle satysfakcjonująca.

Podsumowanie

Olanzapina to lek przeciwpsychotyczny II generacji o szerokim profilu działania farmakologicznego. Charakteryzuje się działaniem plejotropowym, wykazując powinowactwo do receptorów dopaminowych, serotoninowych, muskarynowych i histaminowych. Jest obecna w praktyce klinicznej od kilkunastu lat i okres ten pozwolił na zdobycie doświadczenia klinicznego potwierdzającego jej skuteczność przeciwpsychotyczną. Spośród wielu leków przeciwpsychotycznych II generacji olanzapina jest jednym z najszerzej stosowanych. Wykazano skuteczność olanzapiny w leczeniu schizofrenii i manii, a efekt ten jest wzmocniony niskim ryzykiem wywołania objawów pozapiramidowych, w odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków. Leczenie olanzapiną jest z reguły dobrze tolerowane. Lek wywołuje stosunkowo niewiele działań niepożądanych, wśród których najbardziej problematyczne są istotny przyrost masy ciała i konsekwencje metaboliczne. Dlatego należy dokładnie ocenić korzyści, jakie chory może odnieść z leczenia olanzapiną oraz ewentualne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Streszczenie

Celem publikacji jest analiza dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa, zastosowania klinicznego i dawkowania olanzapiny — atypowego leku przeciwpsychotycznego obecnego w praktyce klinicznej od kilkunastu lat. Olanzapina ma działanie plejotropowe, wykazując powinowactwo do receptorów dopaminowych, serotoninowych, muskarynowych i histaminowych. Ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu schizofrenii, jest również skuteczna w leczeniu manii i w leczeniu podtrzymującym w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Wywołuje stosunkowo niewiele działań niepożądanych, wśród których najbardziej problematycznymi są istotny przyrost masy ciała i konsekwencje metaboliczne. W odróżnieniu od klasycznych neuroleptyków posiada niskie ryzyko wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Psychiatria 2010; 7, 5: 180–188

słowa kluczowe: olanzapina, skuteczność, tolerancja, wskazania

Piśmiennictwo

- Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 79–104.
- Zyprexa, Eli Lilly and Co. — full prescribing information. Dostępne na stronie: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>; 27.10.2010.
- Matthysse S. Antipsychotic drug actions: A clue to the neuropathology of schizophrenia? *Fed. Proc.* 1973; 32: 200–205.
- Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Antipsychotic and antimanic agents. W: Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Press; 2001; 485–520.
- Farde L., Nordstrom A.L., Wiesael F.A. Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992; 49: 538–544.
- Suhara T., Okauchi T., Sudo Y. i wsp. Clozapine can induce high dopamine D(2) receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 160: 107–112.
- Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 514–520.
- Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harv. Rev. Psychiatry* 1996; 3: 301–325.
- Roth B.L., Meltzer H.Y. The role of serotonin in schizophrenia. W: Bloom F.E., Kupfer D.J. (red.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York 1995; 1215–1227.
- Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. W: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C. (red.). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; 819–833.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can. J. Psychiatry* 2002; 47: 27–38.
- Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D₂ receptors explain the action of atypical antipsychotics? *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 360–369.
- Rosenheck R., Perlick D., Bingham S. i wsp. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693–702.
- Green M. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 321–330.
- Tollefson G.D., Beasley C.M.J., Tran P.V. i wsp. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154 (4): 457–465.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative symptom scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13: 261–276.
- Tran P.V., Beasley C.M., Tollefson G.D. i wsp. Olanzapine: a promising "atypical" antipsychotic agent. Zaprezentowane na "Fifth International Congress on Schizophrenia Research", Colorado Springs, Colo. 1995; 12–16.
- Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39 (7): 784–788.
- Ishigooka J., Inada T., Miura S. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia: results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 55 (4): 403–414.
- Boter H., Peuskens J., Libiger J. i wsp.; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr. Res.* 2009; 115 (2–3): 97–103.
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. i wsp.; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (12): 1209–1223.
- Lieberman J.A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68 (2): e04.
- Leucht S., Kissling W., Davis J.M. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol. Med.* 2009; 39 (10): 1591–1602.
- Leucht S., Arbter D., Engel R.R., Kissling W., Davis J.M. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol. Psychiatry* 2009; 14 (4): 429–447.
- Leucht S., Komossa K., Rummel-Kluge C. i wsp. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2009; 166 (2): 152–163.
- Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31–41.
- Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L. i wsp. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGGH Study Group. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156 (5): 702–709.
- Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. i wsp. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57 (9): 841–849. correction, 2002; 59: 91

29. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L. i wsp. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 (6): 1011–1017.
30. Niufan G., Tohen M., Qiuqing A. i wsp. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J. Affect. Disord.* 2008; 105 (1–3): 101–108.
31. Perlis R.H., Welge J.A., Vornik L.A., Hirschfeld R.M., Keck P.E. Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (4): 509–516.
32. Tohen M., Calabrese J.R., Sachs G.S. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163 (2): 247–256.
33. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R. i wsp. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162 (7): 1281–1290.
34. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. i wsp. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
35. Hennen J., Perlis R.H., Sachs G., Tohen M., Baldessarini R.J. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1679–1687.
36. Safer D.J. Comparison of risperidone-induced weight-gain across the age-span. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24: 429–436.
37. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. i wsp. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenia patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59: 1021–1026.
38. McElroy S.L. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70 (supl. 3): 12–21.
39. Ehret M., Goethe J., Lanosa M., Coleman C.I. The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71(10): 1286–1292.
40. Narula P.K., Rehan H.S., Unni K.E.S., Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2010; 118 (1–3): 218–223.
41. Henderson D.C., Fan X., Copeland P.M. i wsp. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29 (2): 165–169.
42. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J. i wsp. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243–247.
43. Lambert B.L., Chou C.H., Chang K.Y., Tafesse E., Carson W. Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2005; 14 (6): 417–425.
44. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374 (9690): 620–627.
45. Fric M., Laux G. Prolactin levels and symptoms of hyperprolactinemia in patients treated with amisulpride, risperidone, olanzapine and quetiapine. *Psychiatr. Prax.* 2003; 30 (supl. 2): 97–101.
46. Beasley C.M., 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. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111–123.
47. Beasley C.M., Dellva M.A., Tamura R.N. i wsp. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br. J. Psychiatry* 1999; 174: 23–30.
48. Tarsy D., Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Atypical antipsychotic agents: effects on extrapyramidal functions. *CNS Drugs* 2002; 16: 23–45.
49. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [FDA Alert 4/1/05] Dostępne na stronie: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053171.htm>; 27.10.2010.