



บทบาทของ Olanzapine กับการเป็นยา ทำให้อารมณ์คงที่ใน Bipolar Disorder

ธวัชชัย ลิฬหนาจ พบ. วทม.*

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนบทบาทที่สำคัญของ olanzapine ในการเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่สำหรับการรักษา bipolar disorder

วิธีการศึกษา บทความต่างๆ ถูกค้นหาโดยใช้ MedLine และ PubMed โดยใช้คำว่า olanzapine และการใช้คำสำคัญอื่นๆ ที่สอดคล้องกับ bipolar disorder ข้อมูลต่างๆ ที่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาถูกทบทวนโดยแบ่งตามระยะของโรคและชนิดย่อยต่าง ๆ ของ bipolar disorder

ผลการศึกษา ข้อมูลต่างๆ สนับสนุนประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาว olanzapine มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania กลุ่มย่อยต่างๆ อาทิ euphoric mania, mixed episode, mania ที่มีอาการโรคจิต, และ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ในการรักษา bipolar depression พบว่าการใช้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine มีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ olanzapine เพียงตัวเดียวและการใช้ยาหลอก และการใช้ olanzapine เพียงตัวเดียวมีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า olanzapine ยืดระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้ง manic และ depressive episodes มีข้อมูลสนับสนุนถึงบทบาทของ olanzapine ในการใช้เพื่อยุติการเป็นซ้ำของโรคทั้ง manic และ depressive episodes เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ valproate และลิเทียมในการทำให้การหายจากโรคนานมากขึ้น การใช้ olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) ในการรักษา mania พบว่ามีผลดีกว่าการใช้ลิเทียมหรือ valproate เพียงตัวเดียว การรักษาในระยะยาวด้วยการใช้ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ช่วยยืดระยะเวลาของการหายจากการมีอาการของโรคเมื่อเทียบกับการใช้ลิเทียมหรือ valproate เพียงตัวเดียว อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ somnolence ง่วงนอน และน้ำหนักตัวเพิ่ม

สรุป olanzapine มีบทบาทสำคัญในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาวไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียวหรือการใช้ยาแบบผสม

คำสำคัญ bipolar disorder, olanzapine, ยาทำให้อารมณ์คงที่, ประสิทธิภาพ, ความปลอดภัย

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2549; 51(3): 254-272.

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400



The Role of Olanzapine as a Mood Stabilizer in Bipolar Disorder

Thawatchai Leelahanaj MD., M.Sc.*

Objective: To review the potential role of olanzapine as a mood stabilizer for the treatment of bipolar disorder.

Method: A MedLine and PubMed literature search of papers was conducted using the names of olanzapine and a number of key terms relevant to bipolar disorder. Data pertinent to the objective was reviewed according to the various phases and subtypes of bipolar disorder.

Results: The data is substantive for the use of olanzapine in both acute and long-term treatment. In treatment of mania, olanzapine is effective in all patient subgroups, e.g. euphoric mania, mixed/dysphoric mania, psychotic mania, and mania with rapid cycling course. Olanzapine-fluoxetine combination is more effective than olanzapine alone or placebo, and olanzapine alone is more effective than placebo in the treatment of bipolar depression whether the course is rapid cycling or not. Olanzapine has strong evidence supporting its roles as potential long-term mood stabilizer to prevent recurrence in bipolar disorder of both manic and depressive episodes compared with placebo and is found to be as effective as both valproate and lithium in prolonging remission. The combinations of olanzapine with mood stabilizers (lithium or valproate) have demonstrated significant beneficial effects compared with lithium or valproate monotherapy in treatment of acute mania. Long-term use of the combination of olanzapine plus lithium or valproate prolongs the time spent in symptomatic remission compared with lithium or valproate monotherapy. The most common adverse events are somnolence, sedation, and weight gain.

Conclusion: Olanzapine plays an important role in the acute treatment and maintenance treatment of bipolar disorder, both in monotherapy and combination therapy regimens

Keywords: bipolar disorder, olanzapine, mood stabilizer, efficacy, safety

J Psychiatr Assoc Thailand 2006; 51(3): 254-272.

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklo Hospital, Rachvitree Road, Bangkok 10400.

บทนำ

เป็นเวลากว่า 50 ปีมาแล้วนับแต่มีการใช้ลิเทียมเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) ในการรักษา bipolar disorder ซึ่งลิเทียมได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการทั้งการรักษาระยะเฉียบพลัน (acute treatment) และการรักษาระยะยาว (long-term treatment หรือ maintenance treatment) ต่อมามีการใช้ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) เช่น chlorpromazine และ haloperidol รวมทั้งกลุ่มยากันชัก เช่น valproate และ carbamazepine มาใช้ในการรักษา bipolar mania รวมถึงการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) หรือการใช้ยากันชักบางตัว ได้แก่ lamotrigine มาใช้ในการรักษา bipolar depression เป็นต้น

นับแต่เริ่มมีการศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) ในการรักษา manic episode ในปี ค.ศ. 1997 เป็นต้นมา ผลการศึกษาพบว่ายากลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างจากยาด้านโรคจิตกลุ่มเดิม (typical antipsychotics) รวมทั้งลิเทียมและกลุ่มยากันชัก อีกทั้งยังมีความปลอดภัยต่ำ ผู้ป่วยมีการทนต่อยาได้ (tolerability) ดี เนื่องจากมีการศึกษาอย่างกว้างขวางและมีหลักฐานที่สนับสนุนประสิทธิภาพของยาทั้งการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาว อีกทั้งยากลุ่มนี้ก็ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ให้ใช้เป็นยารักษา bipolar disorder ส่งผลให้ปัจจุบันนี้บทบาทของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษา bipolar disorder เพิ่มมากขึ้นตามลำดับ โดย olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีการศึกษากว้างขวางมากที่สุดเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน ได้แก่ risperidone, quetiapine, ziprasidone และ aripiprazole

บทความนี้เป็นบทบทวนการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ olanzapine ในการใช้เป็นยาทำให้อารมณ์คงที่สำหรับการรักษา bipolar disorder ทั้งการ

รักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาระยะยาว การใช้ olanzapine เพียงตัวเดียว (monotherapy) และการใช้ olanzapine ร่วมกับยาตัวอื่น (combination treatment) โดยแบ่ง bipolar mania ออกเป็นชนิดย่อย (subtypes) ต่างๆ ได้แก่ euphoric mania, mixed episode และ dysphoric mania, mania ที่มีอาการโรคจิต (psychotic mania), mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ส่วนการรักษา bipolar depression แบ่งผู้ป่วยออกเป็นมีหรือไม่มีโรคดำเนินโรคเป็น rapid cycling สำหรับการรักษาระยะยาวนั้นแบ่งประสิทธิภาพของ olanzapine ตามการดำเนินโรคว่ามีหรือไม่มีโรคดำเนินโรคเป็น rapid cycling นอกจากนี้บทความนี้ยังได้กล่าวถึงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse reactions) ต่างๆ ที่พบได้บ่อย และแนวทางการบริหารยา olanzapine ในการรักษา bipolar disorder

วิธีการศึกษา

การศึกษาต่างๆ ที่เป็นภาษาอังกฤษถูกสืบค้นผ่าน MedLine และ PubMed โดยการใช้คำสำคัญได้แก่ olanzapine, atypical antipsychotics, mood stabilizers, mania, depression, mixed state, rapid cycling, bipolar disorder, safety, tolerability, adverse reactions นอกจากนี้ยังมีการใช้คำสำคัญผสมกันเพื่อให้เกิดความจำเพาะมากขึ้น และคัดเฉพาะการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ olanzapine ทั้งการศึกษาแบบเปิด (open-labeled) การศึกษาแบบปกปิดสองด้าน (double-blind) และ meta-analysis ทั้งที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมและมียาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาเป็นตัวควบคุม การศึกษาที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์จะไม่ถูกรวมเข้ามาในบทความนี้ นอกจากนี้ เอกสารอ้างอิงที่อยู่ในการศึกษาต่างๆ ที่สืบค้นได้จะถูกพิจารณาและสืบค้นเพิ่มเติมอีก

ผลการศึกษา

ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ Mania

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า olanzapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพกว้างในการรักษา manic episode ชนิดต่างๆ เช่น euphoric mania, dysphoric mania, mixed episode, mania ที่มีอาการโรคจิต หรือแม้แต่ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็นแบบ rapid cycling และเป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2000 ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา mania โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบทั้งกับยาหลอก^{1,2} ลิเทียม³ valproate^{4,5} และ haloperidol⁶

ก. การรักษาด้วยการใช้ยาตัวเดียว

1. การรักษา euphoric mania

แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา euphoric mania โดยเฉพาะ แต่การศึกษาทุกชิ้นก็ได้นำเอาผู้ป่วย euphoric mania จำนวนมากพอสมควร นอกจากนี้ euphoric mania ยังเป็นภาวะ mania ที่มีตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับภาวะ mania ชนิดอื่นๆ เช่น mixed episode หรือ mania ที่มีการดำเนินโรคเป็นแบบ rapid cycling จึงอาจสรุปผลการศึกษาได้ว่า olanzapine มีประสิทธิภาพในการรักษา euphoric mania

1.1 olanzapine เปรียบเทียบกับยาหลอก

Tohen และคณะ¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine (N=70) กับยาหลอก (N=69) ในการรักษาภาวะ mania เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) (หมายถึงการมีค่าคะแนนของ Young Mania Rating Scale [YMRS] ลดลงมากกว่าร้อยละ 50) เท่ากับร้อยละ 49 เทียบกับร้อยละ 24 สำหรับยาหลอก

นอกจากนี้การลดลงของค่าคะแนน YMRS ยังแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกของการศึกษา

Tohen และคณะ² ทำการศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=55) กับยาหลอก (N=60) ในการรักษาผู้ป่วย mania 115 รายเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์พบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (-14.8 เทียบกับ -8.1, $p<0.001$) รวมทั้งอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 65 เทียบกับร้อยละ 43, $p=0.02$) และอัตราการหายจากโรค (remission rate) (หมายถึงการมีค่าคะแนนของ YMRS ที่จุดสิ้นสุด ≤ 12 และมีค่าคะแนนของ Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D] ≤ 8) (ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 36, $p=0.01$)

1.2 olanzapine เปรียบเทียบกับลิเทียม

Berk และคณะ³ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine กับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย mania จำนวน 30 รายเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า olanzapine (ในขนาดคงที่ 10 มก.ต่อวัน) และลิเทียม (800 มก.ต่อวัน; เจลลี่ 0.74 mEq/L) มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ต่างกัน

1.3 olanzapine เปรียบเทียบกับ valproate

Tohen และคณะ⁴ ทำการศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=125) กับ valproate (N=123) ในการรักษาภาวะ mania เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์พบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ไม่ต่างจาก valproate (ร้อยละ 55 เทียบกับร้อยละ 42, $p=0.058$) แต่มีอัตราการหายจากโรคมากกว่า (ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 34, $p<0.04$) ขนาดยาเฉลี่ยของ olanzapine เท่ากับ 17.4 มก.ต่อวัน อย่างไรก็ตาม วิธีการให้ valproate ในการศึกษาเป็นวิธีปกติคือเริ่มต้นที่ขนาด 750 มก.ต่อวัน ไม่ใช้การให้โดยวิธีเริ่มในขนาดสูง (20 มก.ต่อกก.ต่อวัน) ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของ valproate

มีการศึกษาอีกชิ้น⁵ ที่เปรียบเทียบ olanzapine (N=57) กับ valproate (N=63) ในการรักษาผู้ป่วย mania 120 รายเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยให้ valproate ด้วยวิธีการเริ่มในขนาดสูง (20 มก.ต่อกก.ต่อวัน) พบว่าการลดลงของค่าคะแนน Mania Rating Scale (MRS) ในวันที่ 21 ของยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน (-17.2 สำหรับ olanzapine เทียบกับ -14.8 สำหรับ valproate, $p=0.21$)

1.4 olanzapine เปรียบเทียบกับ haloperidol

การศึกษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ของ Tohen และคณะ⁶ แสดงให้เห็นว่า อัตราการหายจากโรคในสัปดาห์ที่ 6 ในผู้ป่วย mania ที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine (N=234) เท่ากับร้อยละ 52 ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย haloperidol (N=219) ซึ่งมีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 46 ($p=0.15$) นอกจากนี้เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 6 สัปดาห์พบว่า อัตราการกำเริบของโรค (relapse rate) ด้วย mood episode (ทั้ง manic episode และ depressive episode) ก็ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 13 สำหรับ olanzapine เทียบกับร้อยละ 15 สำหรับ haloperidol, $p=0.56$)

2. การรักษา mixed episode

2.1 olanzapine เปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษา 2 ชิ้น^{1,2} ที่เปรียบเทียบ olanzapine กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder (ซึ่งได้รวมเอาผู้ป่วยทั้งภาวะ euphoric mania หรือ mixed episode เข้าไว้ในการศึกษา) พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษา manic episode โดยการศึกษาชิ้นแรก¹ มีผู้ป่วย mixed episode ร้อยละ 17 ส่วนการศึกษาชิ้นที่สอง² มีผู้ป่วย mixed episode ร้อยละ 43 Baldessarini และคณะ⁷ ได้นำการศึกษาทั้ง 2 ชิ้นดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์ร่วมกันโดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อย 10 กลุ่มเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine (N=125) กับยาหลอก (N=129) พบว่า ผู้ป่วย mixed episode ที่ได้รับ olanzapine มีการตอบสนองต่อ

การรักษาร้อยละ 67 ขณะที่ยาหลอกมีการตอบสนองร้อยละ 49 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

2.2 olanzapine เปรียบเทียบกับ valproate

การศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=125) กับ valproate (N=123) ในการรักษา manic episode เป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการลดลงของ YMRS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ valproate โดยร้อยละ 43 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาคือ mixed episode⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วย mixed episode

2.3 olanzapine เปรียบเทียบกับ haloperidol

การศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=234) กับ haloperidol (N=219) ในการรักษา bipolar mania เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ซึ่งพบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก haloperidol ในการรักษา manic episode นั้นในการศึกษานี้ผู้ป่วยร้อยละ 6 เป็น mixed episode⁶

3. การรักษา mania ที่มีอาการโรคจิต

จากการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย 150 รายที่มีอาการโรคจิต มีผู้ป่วย 47 ราย (ร้อยละ 31) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bipolar disorder ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยหลังการได้รับ olanzapine 39 รายมีอาการดีขึ้นปานกลางถึงดีขึ้นอย่างมาก ขณะที่ 8 รายอาการไม่ดีขึ้นหรือดีขึ้นเพียงเล็กน้อย⁸

3.1 olanzapine เปรียบเทียบกับยาหลอก

เมื่อนำข้อมูลของการศึกษาที่เปรียบเทียบ olanzapine กับยาหลอกในการรักษา manic episode จำนวน 2 ชิ้น^{1,2} มารวมกัน (N=254) และทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยคือผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=72) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 56.9 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=66) มีการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 33.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p < 0.001$) โดย olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก 1.75 เท่า (95%CI=1.39-2.21) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยนั้น แม้กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ($N=53$) มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 73.6 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($N=63$) มีการตอบสนองร้อยละ 36.9 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ความแตกต่างดังกล่าวกลับน้อยกว่าผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วย โดย olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก 1.57 เท่า (95%CI=1.30-1.90)⁷

3.2 olanzapine เปรียบเทียบกับ valproate

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิต ($N=114$) ในการศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine ($N=62$) กับ valproate ($N=52$) พบว่า การดีขึ้นของอาการป่วยไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง olanzapine กับ valproate ($p=0.93$)⁴

3.3 olanzapine เปรียบเทียบกับ haloperidol

การศึกษาระยะเวลา 12 สัปดาห์เปรียบเทียบ olanzapine กับ haloperidol ในการรักษาผู้ป่วย mania 453 รายโดยมีผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยกลุ่มละ 130 ราย ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายจากโรคในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine (ร้อยละ 48.5) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ haloperidol (ร้อยละ 49.2)⁶

4. การรักษา mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling

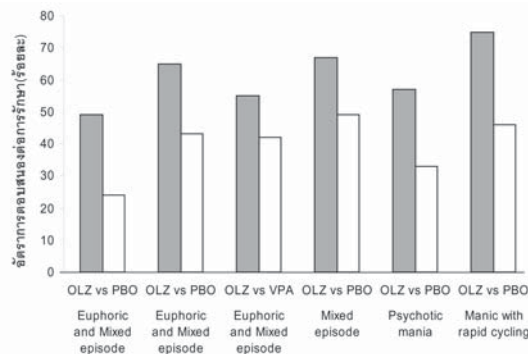
ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่า olanzapine มีประสิทธิภาพกว้างในการรักษา bipolar disorder รวมทั้ง bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling การศึกษาของ Baldessarini และคณะ⁷ พบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ($N=44$) มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($N=46$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 46, $p < 0.001$) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Sanger และคณะ⁹ ที่พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพในการลดอาการ mania ในผู้ป่วย bipolar disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling

Vieta และคณะ¹⁰ ได้นำข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine เทียบกับยาหลอกในการรักษา bipolar mania จำนวน 2 ชั้น^{1,2} มารวมกัน ($N=254$) แล้วทำการวิเคราะห์โดยมีผู้ป่วย 113 รายจาก 254 ราย ที่เข้าสู่วิจัยแบบเปิด (open-label) ต่อไปอีก 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย mania ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ($N=90$, ร้อยละ 35) มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วย mania ที่ไม่ได้มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ($N=164$, ร้อยละ 35) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) มีอาการโรคจิตร่วมด้วยน้อยกว่า ($p < 0.001$) มีสมาชิกในครอบครัวป่วยเป็น bipolar disorder มากกว่า ($p < 0.001$) มีการเสพสารเสพติด (substance abuse) มากกว่า ($p=0.01$) มีจำนวนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลก่อนหน้านี้มากกว่า ($p=0.004$) และมีจำนวน episodes มากกว่า ($p < 0.001$) การตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ไม่แตกต่างกัน แม้ในช่วงแรกของการศึกษา olanzapine มีประสิทธิภาพในกลุ่ม rapid cycling มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ rapid cycling ($p=0.003$) และในระยะยาวกลุ่มที่ไม่ใช่ rapid cycling มีการหายจากโรคมากกว่า ($p=0.05$) การศึกษาสรุปได้ว่า ในการรักษาระยะสั้นกลุ่ม rapid cycling มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า ขณะที่ผลการรักษาระยะยาวในกลุ่มที่ไม่ใช่ rapid cycling ดีกว่ากลุ่ม rapid cycling

5. ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อ olanzapine ในการรักษาภาวะ mania

ผู้ที่เริ่มป่วยตั้งแต่อายุน้อย ไม่มีประวัติการเสพสารเสพติด และไม่เคยได้รับยารักษาโรคจิตมาก่อน รวมทั้งมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling มีแนวโน้มที่มีการตอบสนองที่ดีต่อ olanzapine^{1,7,9}

อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine เทียบกับยาตัวอื่นในการรักษาภาวะ mania สรุปได้ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ) ของ olanzapine เทียบกับยาตัวอื่นในการรักษาภาวะ mania (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1, 2, 4, และ 7) (OLZ=olanzapine, PBO=placebo, VPA=valproate) OLZ vs PBO: $p < 0.001$, OLZ vs VPA: $p = 0.058$

ข. การรักษาด้วยการใช้ยาแบบผสม

1. การรักษา euphoric mania

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยการใช้ยาตัวเดียวที่ แม้ว่าจะไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) ในการรักษา euphoric mania โดยเฉพาะ แต่ การศึกษาถึงการให้ยาแบบผสมก็มีผู้ป่วย euphoric mania เข้าสู่การศึกษาจำนวนมาก Tohen และคณะ¹¹ ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์เพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของ olanzapine กับยาหลอก ในการให้ ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate สำหรับการรักษาผู้ป่วย mania ที่ได้รับลิเทียมหรือ valproate มาก่อนแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์แต่ยังคงมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีพอ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ($N=229$, มีผู้ป่วย euphoric mania จำนวน 104 ราย) มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ($N=115$, มีผู้ป่วย euphoric

mania จำนวน 61 ราย) (-13.11 เทียบกับ -9.10 , $p=0.003$) อัตราการตอบสนองต่อการรักษาก็สูงกว่าเช่นกัน (ร้อยละ 68 เทียบกับร้อยละ 45, $p < 0.001$)

2. การรักษา mixed episode และ dysphoric mania

เมื่อให้ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ในผู้ป่วยภาวะ euphoric mania หรือ mixed episode ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ลิเทียมหรือ valproate เพียง ชนิดเดียว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วยมี การตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่ได้ลิเทียมหรือ valproate เพียงชนิดเดียว เมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วย mixed episode ($N=175$) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย ($N=121$) มีการลดลงของค่า YMRS มากกว่าผู้ป่วย ที่ได้รับเพียงลิเทียมหรือ valproate ($N=54$) (12.92 คะแนน เทียบกับ 7.46 คะแนน) สำหรับผู้ป่วย mixed episode ที่มีอาการซึมเศร้าระดับปานกลางถึงมาก (ค่า HAM-D total score ≥ 20) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วย ($N=51$) มีการลดลงของค่า HAM-D ถึง 10.31 คะแนน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ เพียงลิเทียมหรือ valproate ($N=21$) ที่มีการลดลงของค่า HAM-D เพียง 1.57 คะแนน เมื่อพิจารณาในแง่ของการ ตอบสนองต่อการรักษา (ค่า HAM-D ดีขึ้น $\geq$ ร้อยละ 50) กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมด้วยมีการตอบสนองร้อยละ 43 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียวตอบสนองต่อ การรักษาเพียงร้อยละ 9.5¹¹

นอกจากนี้ olanzapine ยังเป็นยารักษาโรคจิต กลุ่มใหม่ตัวแรกที่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยาใน การรักษาผู้ป่วยภาวะ dysphoric mania โดยทำการ วิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยเฉพาะที่เป็น dysphoric mania จำนวน 85 รายจากจำนวนผู้ป่วย mania ทั้งหมด 344 ราย ที่ได้รับ olanzapine หรือยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate โดยนิยามภาวะ dysphoric mania ว่าหมายถึงการมีค่าคะแนนรวมของ Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) ≥ 20 ผลการวิเคราะห์แสดงให้เห็น

ว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate มีการลดลงของค่า HRSD มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของการซึมเศร้าและความคิดค่าตัวตาย¹²

3. การรักษา mania ที่มีอาการโรคจิต

การศึกษาของ Tohen และคณะ¹¹ มีผู้ป่วย mania ที่มีอาการโรคจิตจำนวน 114 ราย โดย 75 รายได้รับการรักษาด้วย olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ส่วน 39 รายได้รับการรักษาด้วยยาหลอกร่วมกับลิเทียมหรือ valproate ผลการศึกษาพบว่า การใช้ olanzapine เป็นยาเสริมช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย mania ที่มีการตอบสนองไม่ดีพอต่อลิเทียมหรือ valproate

k. Systematic reviews และ Meta-analysis

จาก Cochrane reviews โดย Rendell และคณะ¹³ ซึ่งได้ทบทวนการศึกษาจำนวน 6 ชิ้น¹⁻⁶ มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,422 ราย ผลการศึกษาพบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการลดลงของค่าคะแนน YMRS ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียว (weighted mean difference [WMD]=-5.94, 95%CI -9.09 ถึง -2.80) หรือการใช้ olanzapine ร่วมกับลิเทียมหรือ valproate (WMD -4.01, 95%CI -6.06 ถึง -1.96) เมื่อเปรียบเทียบกับ valproate พบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพในการลดอาการ mania ได้ดีกว่า (standardized mean difference [SMD]=-0.29, 95%CI -0.50 ถึง -0.08) ขณะที่เมื่ออัตราการตอบสนองต่อการรักษาของ olanzapine ไม่แตกต่างจาก haloperidol (relative risk [RR]=1.03, 95%CI 0.77 ถึง 1.38) อย่างไรก็ตาม อัตราความล้มเหลวของการได้รับการรักษาจนครบตลอดระยะเวลาการศึกษามีสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติ (bias) ในการประมาณการประสิทธิภาพของยาได้

Perlis และคณะ¹⁴ ได้ทำ meta-analysis ของการศึกษาแบบสุ่มที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม (placebo-controlled) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยารักษา

โรคจิตกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะ mania ผลการศึกษาพบว่า ยาทั้ง 5 ตัว (olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, และ aripiprazole) มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาภาวะ mania ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียวหรือการใช้ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่

ประสิทธิภาพในการรักษา Bipolar depression

Tohen และคณะ¹⁵ ทำการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้าน (double-blind) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine และ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine (olanzapine-fluoxetine combination, OFC) ในการรักษาผู้ป่วย bipolar I depression จำนวน 833 รายเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=351) และกลุ่มที่ได้รับ OFC (N=86) มีการลดลงของค่าคะแนน Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=377) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ตั้งแต่สัปดาห์แรกและต่อเนื่องไปตลอดระยะเวลา 8 สัปดาห์

อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (หมายถึงการมีค่าคะแนนของ MADRS ลดลง $\geq$ ร้อยละ 50 จากค่าตั้งต้น) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาสำหรับกลุ่มที่ได้รับ olanzapine เท่ากับร้อยละ 39 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 30 ($p=0.02$; odds ratio=1.46; 95%CI=1.07-2.00) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ OFC มีอัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 56 ซึ่งสูงกว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p<0.001$; odds ratio=2.92; 95%CI=1.79-4.80) และกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ($p=0.006$; odds ratio=2.00; 95%CI=1.23-3.26) ส่วนอัตราการหายจากโรค (หมายถึง การมีค่าคะแนนของ MADRS ≤ 12 เมื่อถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา) เท่ากับร้อยละ 33 สำหรับกลุ่มที่ได้รับ olanzapine และร้อยละ 25 สำหรับกลุ่มยา

หลอก ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) ส่วนกลุ่ม OFC มีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 49 ซึ่งสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p<0.001$) และกลุ่ม olanzapine ($p=0.007$)

Effect size (ES) เป็นการวัดขนาด (magnitude) ของผลการรักษาของยาตัวนั้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (คำนวณจากค่าคะแนนที่ดีขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกหารด้วยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) โดยค่า ES ที่น้อยกว่า 0.4 จัดอยู่ในกลุ่มน้อย ค่า ES 0.4 ถึง 0.79 จัดอยู่ในกลุ่มปานกลางและสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น และค่า ES ที่มากกว่า 0.79 จัดอยู่ในกลุ่มใหญ่ (ผลการรักษามีขนาดใหญ่) เมื่อเปรียบเทียบ ES โดยใช้ MADRS จะพบว่า ES ของ olanzapine เท่ากับ 0.32, OFC เท่ากับ 0.68

MADRS items จากการวิเคราะห์แต่ละข้อของ MADRS พบว่า olanzapine เหนือกว่ายาหลอกจำนวน 3 ใน 10 ข้อ (ได้แก่ inner tension, reduced sleep และ reduced appetite) OFC เหนือกว่ายาหลอกจำนวน 8 ใน 10 ข้อ (ทุกข้อยกเว้น concentration difficulties และ suicidal thoughts)

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine และ OFC ในการรักษาผู้ป่วย bipolar depression ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling พบว่า OFC ($N=34$) มีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้ามากกว่า olanzapine ($N=142$) และยาหลอก ($N=132$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ขณะที่ olanzapine มีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยาหลอกในการลดอาการซึมเศร้า ดังนั้น OFC มีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษา bipolar depression ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ขณะที่ประสิทธิภาพของ olanzapine ยังไม่ชัดเจนนัก

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ olanzapine และ OFC ในการรักษา bipolar depression ซึ่ง OFC มีประสิทธิภาพที่เด่นชัดมากกว่า olanzapine โดยครอบคลุมทั้งผู้ป่วยที่มีและไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid

cycling นอกจากนี้ OFC ยังเป็นยาตัวเดียวในปัจจุบันที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2003 ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีอัตราการออกจากการศึกษาที่กำหนดค่อนข้างสูงในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (ร้อยละ 61.5 สำหรับกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 51.6 สำหรับกลุ่ม olanzapine และร้อยละ 36 สำหรับกลุ่ม OFC) จึงอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติตลอดจนการสรุปผลการรักษาได้

ประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาว

นอกจากประสิทธิภาพในการรักษา manic episode แล้ว olanzapine ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวสำหรับ bipolar disorder อีกด้วย ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบกับลิเทียม¹⁶ valproate¹⁷ ยาหลอก¹⁸ หรือการใช้ร่วมกับ mood stabilizer¹⁹ และในปี ค.ศ. 2004 olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตตัวแรกที่ได้รับการรับรองว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวเนื่องจากมีผลการรักษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) ของโรค

ก. การรักษาระยะยาวด้วยการให้ยาตัวเดียว

1. olanzapine เปรียบเทียบกับลิเทียม

Tohen และคณะ¹⁶ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine กับลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคในผู้ป่วยจำนวน 431 รายที่มีการหายจากโรค (มีค่าคะแนน YMRS ≤ 12 และค่าคะแนน 21-item HAM-D total score ≤ 8) จาก manic episode และ mixed episode ภายหลังจากที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับลิเทียมในช่วงการศึกษาแบบเปิดเป็นระยะเวลา 6 ถึง 12 สัปดาห์ จากนั้นค่อยๆ ลดยาตัวใดตัวหนึ่งจนหยุดยา แล้วทำการศึกษาแบบปิดต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยให้ olanzapine ขนาด 5-20 มก.ต่อวัน และให้ลิเทียมในขนาดที่ทำให้ได้ระดับยาในเลือดระหว่าง 0.6-1.2 mEq/L ผลการศึกษพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine ($N=217$) มีการ

กลับเป็นซ้ำของอาการ (symptomatic recurrence) ของ mood episode ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียม (N=214) เล็กน้อย (ร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 39) แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.055$) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการกลับเป็นซ้ำของอาการน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการกลับเป็นซ้ำของอาการของ manic episode (ร้อยละ 13.8 เทียบกับร้อยละ 23.4, $p=0.02$) และ mixed episode (ร้อยละ 0.5 เทียบกับร้อยละ 4.7, $p=.005$) ขณะที่การกลับเป็นซ้ำของอาการของ depressive episode ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 15.7 เทียบกับร้อยละ 10.7, $p=0.15$) ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 11.9 มก.ต่อวันสำหรับ olanzapine และ 1102.7 มก.ต่อวันสำหรับลิเทียม (ระดับยาในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 0.76 mEq/L) การมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 พบในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine มากกว่ากลุ่มที่ได้รับลิเทียมอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 29.8 เทียบกับร้อยละ 9.8)

Ketter และคณะ²⁰ ได้ทำการวิเคราะห์ post hoc ของการศึกษาของ Tohen และคณะ¹⁶ โดยการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อย 3 กลุ่มตามจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ กลุ่มระยะต้น (early stage) หมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษาไม่เกิน 2 ครั้ง (N=53 สำหรับลิเทียมและ N=48 สำหรับ olanzapine) กลุ่มระยะกลาง (intermediate stage) หมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษา 3 ถึง 5 ครั้ง (N=80 สำหรับลิเทียมและ N=98 สำหรับ olanzapine) และกลุ่มระยะท้าย (later stage) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่มีจำนวน manic/mixed episodes ที่เกิดขึ้นมาก่อนหน้าที่จะเข้าสู่การศึกษามากกว่า 5 ครั้ง (N=81 สำหรับลิเทียมและ N=71 สำหรับ olanzapine) ผลการศึกษาพบว่า อัตราการกลับเป็นซ้ำของ manic/mixed episode ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine เทียบกับลิเทียมเท่ากับ

ร้อยละ 2.1 เทียบกับร้อยละ 26.4 ($p=0.008$) สำหรับกลุ่มระยะต้น ร้อยละ 13.3 เทียบกับร้อยละ 23.8 ($p=0.073$) สำหรับกลุ่มระยะกลาง และร้อยละ 23.9 เทียบกับร้อยละ 33.3 ($p=0.204$) สำหรับกลุ่มระยะท้าย ส่วนการกลับเป็นซ้ำของ depressive episode ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง olanzapine กับลิเทียม ($p=0.096$) หรือในผู้ป่วยกลุ่มย่อยทั้ง 3 กลุ่ม ($p=0.731$) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการใช้ olanzapine สำหรับการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder อาจมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกๆ ของการป่วย

2. olanzapine เปรียบเทียบกับ valproate

การศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine (N=125) กับ valproate (N=126) ในการรักษาผู้ป่วย mania เป็นระยะเวลา 47 สัปดาห์¹⁷ พบว่า การรักษาในระยะเฉียบพลัน olanzapine (ขนาดยาเริ่มที่ 15 มก.ต่อวัน) สามารถลดอาการได้ดีกว่า valproate (ขนาดยาเริ่มที่ 750 มก.ต่อวัน) และมีระยะเวลาในการหายจากโรคสั้นกว่า (14 วัน เทียบกับ 62 วัน, $p=0.05$) เมื่อติดตามไประยะยาวจนครบ 47 สัปดาห์แล้วพบว่า อัตราการหายจากโรคระหว่าง olanzapine กับ valproate ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 57 เทียบกับร้อยละ 46, $p=0.10$) การกลับเป็นซ้ำของอาการของ mood episode พบร้อยละ 42 (14 รายใน 33 ราย) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ olanzapine และร้อยละ 57 (13 รายจาก 23 ราย) สำหรับกลุ่มที่ได้รับ valproate ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p=0.42$)

3. olanzapine เปรียบเทียบกับยาหลอก

เร็วๆ นี้ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาระยะยาวของ olanzapine เทียบกับยาหลอก¹⁸ โดยเริ่มจากการศึกษาแบบเปิดด้วยการให้ olanzapine ขนาด 5-20 มก.ต่อวันในการรักษา manic episode เป็นเวลา 6-12 สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยมีการหายจากโรค (มีค่าคะแนน YMRS ≤ 12 และค่าคะแนน 21-item HAM-D total score ≤ 8) จะถูกสุ่มและทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านต่อ

ไปอีกเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine (N=225) มีระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำของ mood episode นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N=136) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (174 วันเทียบกับ 22 วัน, $p<.001$) และเมื่อพิจารณารายละเอียดของ episode แต่ละชนิดจะพบว่า ระยะเวลาในการกลับเป็นซ้ำด้วย manic episode, mixed episode และ depressive episode ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำของอาการในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ก็ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 80)

ข. การรักษาระยะยาวด้วยการใช้ยาแบบผสม

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (ลิเทียมหรือ valproate) เปรียบเทียบกับการใช้ยาทำให้อารมณ์คงที่เพียงตัวเดียวในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค bipolar disorder เป็นระยะเวลา 18 เดือน¹⁹ พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (symptomatic) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=51) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ (N=48) (94 วันเทียบกับ 41 วัน, $p=0.72$) แต่ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของอาการ (symptomatic relapse) ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่ นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาทำให้อารมณ์คงที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (163 วันเทียบกับ 42 วัน, $p=0.023$)

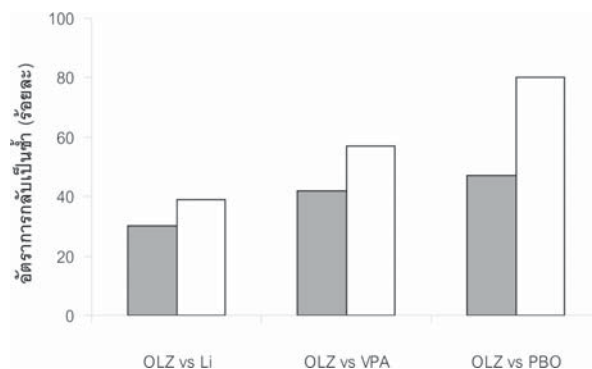
ค. การรักษาระยะยาวในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling

การศึกษาของ Tohen และคณะ¹⁸ ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ olanzapine (N=225) กับยาหลอก (N=136) ในการรักษาระยะยาวเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้มีการรวมเอาผู้ป่วย

ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ไว้มากถึง 179 ราย (119 รายสำหรับ olanzapine และ 60 รายสำหรับยาหลอก) และมีการวิเคราะห์กลุ่มย่อยไว้อีกด้วย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดการกลับเป็นซ้ำของอาการนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไม่ว่าผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ($p<.001$; Hazard ratio=3.21; 95%CI=2.20-4.68) หรือไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling ($p<.001$; Hazard ratio=2.45; 95%CI=1.66-3.62)

Suppes และคณะ²¹ ได้ทำการวิเคราะห์ post hoc ของการศึกษาระยะเวลา 47 สัปดาห์โดย Tohen และคณะ¹⁷ เพื่อที่จะให้ทราบว่าอาการที่ผู้ป่วย mania มี/ไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันระหว่าง olanzapine กับ valproate หรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วย bipolar I disorder ที่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling การดีขึ้นของอาการ mania ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ($p=.181$) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling พบว่า กลุ่มที่ได้รับ olanzapine มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS จากค่าตั้งต้น (baseline) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ valproate ตลอดระยะเวลาของการศึกษา (16.71 เทียบกับ 12.72, $p<.001$; ES เท่ากับ 0.51) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินเป็น rapid cycling มีการลดลงของค่าคะแนน YMRS มากกว่าผู้ป่วยที่มีการดำเนินเป็น rapid cycling ซึ่งตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับ valproate ที่พบว่า ในช่วง 2 สัปดาห์แรก การลดลงของค่าคะแนน YMRS ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินเป็น rapid cycling ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการดำเนินเป็น rapid cycling อย่างมีนัยสำคัญ แต่หลังจาก 2 สัปดาห์ไปแล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน

อัตราการกลับเป็นซ้ำของ mood episodes จากการใช้ olanzapine เทียบกับยาตัวอื่นสำหรับการรักษาระยะยาวใน bipolar disorder สรุปได้ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 อัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ) ของ mood episodes จากการใช้ olanzapine เทียบกับยาตัวอื่นสำหรับการรักษาในระยะยาวใน bipolar disorder (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16, 17, และ 18) (OLZ=olanzapine, PBO=placebo, VPA= valproate) OLZ vs Li: $p=0.055$, OLZ vs VPA: $p=0.10$, OLZ vs PBO: $p<0.001$

การศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา bipolar disorder ทั้งการรักษาในระยะเฉียบพลันและการรักษาในระยะยาว การใช้ยาตัวเดียวและการใช้ยาผสม สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา bipolar disorder

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผลการศึกษา
การรักษา bipolar mania ด้วยการใช้ยาตัวเดียว					
Tohen และคณะ 1999 ¹	139	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก
Tohen และคณะ 2000 ²	115	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	4	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก
Berk และคณะ 1999 ³	30	olanzapine กับลิเทียม	สุ่มปกปิดสองด้าน	4	Olanzapine ไม่ต่างจากลิเทียม
Tohen และคณะ 2002 ⁴	248	olanzapine กับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	olanzapine ไม่ต่างจาก valproate
Zajecka และคณะ 2002 ⁵	120	olanzapine กับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	12	olanzapine ไม่ต่างจาก valproate
Tohen และคณะ 2003 ⁶	453	olanzapine กับ haloperidol	สุ่มปกปิดสองด้าน	12	olanzapine ไม่ต่างจาก haloperidol
Baldessarini และคณะ 2003 ⁷	254	olanzapine กับยาหลอก	การวิเคราะห์กลุ่มย่อย 3,4		Olanzapine เหนือกว่ายาหลอกใน mixed episode, rapid cycling
Zarate และคณะ 199 ⁸	150	ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ	การศึกษาย้อนหลัง	-	olanzapine มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีอาการโรคจิต
Sanger และคณะ 2003 ⁹	45	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	3	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอกใน rapid cycling

ตารางที่ 1 การศึกษาประสิทธิภาพของ olanzapine ในการรักษา bipolar disorder (ต่อ)

งานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	กลุ่มเปรียบเทียบ	รูปแบบวิธีวิจัย	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ผลการศึกษา
Vieta และคณะ 2004 ¹⁰	254	olanzapine กับยาหลอก	การวิเคราะห์กลุ่มย่อย	3,4	olanzapine มีประสิทธิภาพใน rapid cycling มากกว่า non-rapid cycling
Rendell และคณะ 2003 ¹³	1,422	olanzapine กับลิเทียม, valproate, haloperidol, หรือยาหลอก	Cochrane reviews	-	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก, ไม่แตกต่างจาก haloperidol
Perlis และคณะ 2006 ¹⁴	4,304	ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ กับยาหลอก	meta-analysis	-	ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เหนือกว่ายาหลอก
การรักษา bipolar mania ด้วยการให้ยาแบบผสม					
Tohen และคณะ 2002 ¹¹	191	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	6	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอกทั้ง euphoric และ mixed mania
Baker และคณะ 2004 ¹²	85	olanzapine กับยาหลอก	การวิเคราะห์กลุ่มย่อย	6	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอกใน dysphoric mania
Rendell และคณะ 2003 ¹³	1,422	olanzapine กับลิเทียม, valproate, haloperidol, หรือยาหลอก	Cochrane reviews	-	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก
Perlis และคณะ 2006 ¹⁴	4,304	ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ กับยาหลอก	meta-analysis	-	ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่เหนือกว่ายาหลอก
การรักษา bipolar depression					
Tohen และคณะ 2003 ¹⁵	833	olanzapine, olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เทียบกับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	8	olanzapine, olanzapine ร่วมกับ fluoxetine เหนือกว่ายาหลอก
การรักษาระยะยาวด้วยการให้ยาตัวเดียว					
Tohen และคณะ 2005 ¹⁶	431	olanzapine กับลิเทียม	สุ่มปกปิดสองด้าน	52	Olanzapine ไม่ต่างจากลิเทียม
Tohen และคณะ 2003 ¹⁷	251	olanzapine กับ valproate	สุ่มปกปิดสองด้าน	47	olanzapine ไม่ต่างจาก valproate
Tohen และคณะ 2006 ¹⁸	361	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	54-60	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก
การรักษาระยะยาวด้วยการให้ยาแบบผสม					
Tohen และคณะ 2004 ¹⁹	99	olanzapine กับยาหลอก	สุ่มปกปิดสองด้าน	78	Olanzapine เหนือกว่ายาหลอก
Suppes และคณะ 2005 ²¹	251	olanzapine กับ valproate	การวิเคราะห์ post hoc	47	olanzapine ไม่ต่างจาก valproate ใน rapid cycling

ความปลอดภัยและการทนต่อยาได้

บทความนี้จะกล่าวถึงความปลอดภัยและการทนต่อยาได้ของ olanzapine เฉพาะที่ทำการศึกษาใน bipolar disorder สำหรับความปลอดภัยและการทนต่อยาได้ของ olanzapine ที่ทำการศึกษาโรคอื่นๆ เช่น โรคจิตเภท (schizophrenia) จะไม่ขอกล่าวในที่นี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ

จากการศึกษาระยะเวลา 4 สัปดาห์² พบว่า อาการง่วงซึม (somnolence) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องให้การรักษาเร่งด่วน (treatment-emergent adverse events) ที่พบบ่อยที่สุดโดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 38 ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine และร้อยละ 8 ในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องให้การรักษาเร่งด่วนอื่นๆ ของ olanzapine ที่มีอุบัติการณ์มากกว่า ร้อยละ 10 ได้แก่ คอแห้ง ปวดศีรษะ มึนงง ท้องผูก อย่างไรก็ตาม มีเพียง somnolence เท่านั้นที่มีอุบัติการณ์ มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

การศึกษาแบบเปิดในการรักษาผู้ป่วย mania ด้วย olanzapine เป็นระยะเวลา 6-12 สัปดาห์พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องให้การรักษาเร่งด่วนที่มีอุบัติการณ์ มากกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่ม คอแห้ง ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น ง่วงนอน (sedation) และอ่อนเพลีย (fatigue) เมื่อทำการศึกษาแบบปกปิดสองด้านต่อเนื่อง ไปอีก 48 สัปดาห์พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ อุดบัติการณ์ในกลุ่มที่ได้รับ olanzapine มากกว่ากลุ่มที่ ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ น้ำหนัก ตัวเพิ่ม ($RR=5.44$; $95\%CI=1.28-23.08$)¹⁸

นอกจากนี้ ยังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่ พึงประสงค์อื่นๆ เช่น neuroleptic malignant syndrome²² ตับอ่อนอักเสบ²³ เบาหวาน²⁴ ตับอักเสบ²⁵ อาการทาง ผิวหนัง²⁶ paradoxical dyskinesia²⁷ เป็นต้น

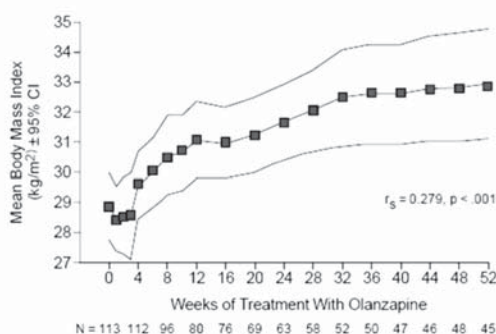
น้ำหนักตัวเพิ่ม

การศึกษาของ Tohen และคณะ¹⁸ ซึ่งเป็นการ ศึกษาเปรียบเทียบ olanzapine กับยาหลอกในการ รักษาในระยะยาวในผู้ป่วย bipolar mania ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย olanzapine แบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง คือการศึกษาแบบเปิดระยะเวลา 6-12 สัปดาห์และการ ศึกษาแบบปกปิดสองด้านระยะเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า ช่วงการศึกษาแบบเปิดขนาดยาเฉลี่ยของ olanzapine ที่ ได้รับเท่ากับ 12.5 มก.ต่อวัน อุดบัติการณ์ของการมี น้ำหนักตัวเพิ่มพบร้อยละ 19 ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มเฉลี่ย 3.0 กก. ($SD=3.4$) หลังจากเข้าสู่การศึกษาแบบปกปิด สองด้าน ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกน้ำหนักลดลง 2.0 กก. ($SD=4.4$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine มีอุบัติการณ์ ของการมีน้ำหนักตัวเพิ่มร้อยละ 8 และมีน้ำหนักเพิ่ม เฉลี่ยอีก 1 กก. ($SD=5.2$)

ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 ใน ช่วงการศึกษาแบบเปิดมีจำนวน 125 รายจาก 357 ราย (ร้อยละ 35) ในจำนวน 125 รายนี้พบว่า ร้อยละ 18 (14 รายใน 79 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้ olanzapine และร้อยละ 2 (1 รายใน 46 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนัก เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 หลังจากเข้าสู่การศึกษาแบบปิด สำหรับผู้ป่วย 232 ราย (ร้อยละ 65) ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่ม น้อยกว่าร้อยละ 7 ในช่วงการศึกษาแบบเปิดพบว่า ร้อย ละ 15 (22 รายใน 145 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับ olanzapine และร้อยละ 2 (2 รายใน 87 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา หลอกมีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าร้อยละ 7 ในช่วงการ ศึกษาแบบปิด¹⁸

การศึกษาของ Hennen และคณะ²⁸ เป็นระยะ เวลา 1 ปีในผู้ป่วย bipolar mania จำนวน 113 รายพบว่า ในช่วงการศึกษาแบบปิดระยะเวลา 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยมี น้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 84.0 เป็น 86.0 กก. หรือ เพิ่มขึ้นร้อยละ 2.26 และมีดัชนีมวลรวม (body mass index; BMI) เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.77 กก.ต่อต.ร.ม. (ร้อยละ 2.78) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาแบบเปิดซึ่งมีระยะเวลา

เฉลี่ยเท่ากับ 28.6 สัปดาห์และขนาดยาเฉลี่ยของ olanzapine ที่จุดสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 13.1 มก. ต่อวันพบว่าโดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 6.53 กก. (ร้อยละ 8.0) และมีดัชนีมวลรวมเพิ่มขึ้น 2.17 กก. ต่อตร.ม. เป็น 31.0 กก.ต่อตร.ม. (รายละเอียดดังภาพที่ 3) ผู้ป่วยร้อยละ 50.4 เข้าเกณฑ์ของการเป็นโรคอ้วน (ดัชนีมวลรวม ≥ 30 กก.ต่อตร.ม.) ระยะเวลาของการได้รับ olanzapine มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการมีดัชนีมวลรวมเพิ่มขึ้น ($p < 0.001$) นอกจากนี้ การมีดัชนีมวลรวมเพิ่มขึ้นใน 3 สัปดาห์แรกของการได้รับ olanzapine สัมพันธ์กับการมีดัชนีมวลรวมเพิ่มขึ้นในตอนท้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) มีเพียงร้อยละ 20 ในผู้ป่วย 113 รายที่ไม่มีดัชนีมวลรวมเพิ่มขึ้นระหว่างการได้รับการรักษาด้วย olanzapine



ภาพที่ 3 ดัชนีมวลรวมในผู้ป่วย bipolar disorder ที่ได้รับการรักษาด้วย olanzapine (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 28)

แนวทางการบริหารยา

การบริหารยาในการรักษาภาวะ Mania

เป้าหมายของการรักษาภาวะ mania ก็เพื่อให้สามารถควบคุมอาการได้อย่างรวดเร็ว ช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการกลับสู่ระดับปกติก่อนป่วย รวมถึงการเข้าสู่การรักษาระยะต่อเนื่องได้อย่างเหมาะสม แนวทางการ

บริหารยาจึงนิยมใช้การให้ยาขนาดสูง ขนาดยาเริ่มต้นอยู่ที่ 15 มก.ต่อวัน และปรับขนาดยาให้อยู่ระหว่าง 5-20 มก.ต่อวัน ทำให้ผู้ป่วยเกิดการตอบสนองต่อการรักษาในสัปดาห์แรก^{2,4,6} และทนต่อยาได้ดี นอกจากนี้ การให้ olanzapine ขนาดสูงด้วยวิธีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (rapid titration) ในผู้ป่วยที่มีอาการกระวนกระวายเฉียบพลัน (acute agitation) พบว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการได้รวดเร็วและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี โดยขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 40 มก. ต่อวันในวันที่ 1 และ 2, 30 มก.ต่อวันในวันที่ 3 และ 4, 5-20 มก.ต่อวันในวันถัดไป²⁹

การบริหารยาในการรักษา Bipolar depression

การบริหารยาในการรักษา bipolar depression แตกต่าง bipolar mania คือ จะใช้วิธีค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้น ไม่นิยมใช้การปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื่องจากผู้ป่วย bipolar depression มักมีการทนต่อยาได้น้อยกว่าผู้ป่วย bipolar mania การใช้ olanzapine เพียงตัวเดียวในการรักษา bipolar depression ควรใช้ในรายที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่มีการดำเนินเป็น rapid cycling ขนาดยาเริ่มต้นคือ 5 มก.ต่อวัน สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นโดยให้ได้ขนาดยาระหว่าง 5-20 มก.ต่อวัน¹⁵

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling การใช้ OFC เป็นการรักษาที่เหมาะสมกว่า นอกจากนี้ หากต้องการประสิทธิภาพการรักษาส่งและรวดเร็วควรเลือกใช้ OFC แทนที่จะใช้ olanzapine¹⁵ แม้ว่า OFC จะไม่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยแต่สามารถใช้ olanzapine ร่วมกับ fluoxetine ได้ด้วยการให้ยาทั้ง 2 ตัวพร้อมกันโดยขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับ 5 มก.ต่อวันสำหรับ olanzapine และ 20 มก.ต่อวันสำหรับ fluoxetine เมื่อต้องการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นให้ปรับ fluoxetine ก่อนปรับ olanzapine โดยปรับขนาด fluoxetine เป็น 40 มก.ต่อวัน หากผลการรักษาไม่ดีพอจึงปรับขนาด olanzapine เป็น 10 มก.ต่อวัน¹⁵

การบริหารยาในการรักษาระยะยาว

โดยทั่วไปแล้วการใช้ยาในการรักษาระยะยาวมักเป็นการใช้ยาต่อเนื่องมาจากการรักษาในระยะเฉียบพลันหลังจากที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาและหายจากโรค การรักษาในระยะยาวยังไม่มีกำหนดขนาดยาที่ใช้ในการรักษา อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปขนาดยาในการรักษาระยะยาวมักไม่สูงเท่าขนาดยาในการรักษา bipolar mania การศึกษาของ Tohen และคณะ¹⁸ พบว่า ขนาดยาเฉลี่ยของ olanzapine ในช่วงการรักษาแบบเปิดเป็นระยะเวลา 6-12 สัปดาห์ในการรักษา mania เท่ากับ 11.8 มก.ต่อวัน และเท่ากับ 12.5 มก.ต่อวันในการศึกษาแบบปิดเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์สำหรับการรักษาระยะยาว

วิจารณ์

จะเห็นว่า olanzapine เป็นยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการรักษา bipolar disorder อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาต่างๆ ที่กล่าวมาอาจมีอคติได้จากหลายสาเหตุ เช่น อัตราความล้มเหลวของการได้รับการรักษาจนครบตลอดระยะเวลาการศึกษามีสูง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาในระยะยาว) ส่งผลให้ขนาดตัวอย่างลดลง ทำให้การแปลผลการศึกษาอาจเกิดความคลาดเคลื่อนได้ การที่ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากบริษัทยาที่ผลิตยา olanzapine อาจส่งผลต่อการเกิดอคติจากการตีพิมพ์ผลการวิจัย (publication bias) แม้ว่าอาจมีอคติจากการได้แต่การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองด้านและมีกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าเป็นวิธีที่ช่วยลดอคติจากการศึกษาได้พอสมควรและมีระดับความหนักแน่นน่าเชื่อถือของหลักฐาน (level of evidence)

อยู่ในระดับสูง นอกจากนี้ยังมีการวิจัยทุติยภูมิ (secondary research) คือ Cochrane reviews¹³ และ meta-analysis¹⁴ ซึ่งเป็นการวิจัยที่เป็นที่ยอมรับว่ามีระดับความหนักแน่นน่าเชื่อถือของหลักฐานสูงสุด³⁰⁻³³ จึงช่วยสนับสนุนความน่าเชื่อถือของผลการศึกษานี้ได้อีกทางหนึ่งด้วย

สรุป

จากการศึกษาต่างๆ มากมายดังได้กล่าวมาแล้วจะเห็นว่า olanzapine เป็นยาตัวหนึ่งที่มีบทบาทในการเป็นยาทำให้อารมณ์คงที่ในการรักษา bipolar disorder เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar disorder ทั้งระยะเฉียบพลันชนิดต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น manic episode, mixed/dysphoric mania หรือ bipolar depression โดยไม่กระตุ้นให้เกิดอาการของข้อตรงข้าม และมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดีสำหรับการรักษาระยะยาว ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียวหรือการใช้ยาแบบผสม และมี/ไม่มีการดำเนินโรคเป็น rapid cycling อย่างไรก็ตาม อัตราการออกจากการศึกษาก่อนกำหนดยังมีค่อนข้างสูงและอาจมีอคติจากการตีพิมพ์ผลการวิจัย ดังนั้นจึงอาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาทางสถิติตลอดจนการสรุปผลการศึกษาได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ olanzapine ในการใช้รักษา bipolar disorder ได้แก่ ง่วงซึม ง่วงนอน และการมีน้ำหนักตัวเพิ่ม (ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาในระยะยาว) ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรักษา (compliance) ทั้งการรักษาระยะเฉียบพลัน และการรักษาระยะยาวได้ ดังนั้น นอกจากประสิทธิภาพ ของยาแล้วควรพิจารณาความปลอดภัย และการทนต่อยา ได้ในผู้ป่วยแต่ละรายประกอบด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. Am J Psychiatry 1999;156:702-9.
2. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. Arch Gen Psychiatry 2000;57:841-9.
3. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1999;14: 339-43.
4. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 2002;159:1011-7.
5. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2002;63:1148-55.
6. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1218-26.
7. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE, Jr., et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. J Clin Psychopharmacol 2003;23: 370-6.
8. Zarate CA, Jr., Narendran R, Tohen M, Greaney JJ, Berman A, Pike S, et al. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. J Clin Psychiatry 1998;59:24-8.
9. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. J Affect Disord 2003;73:155-61.
10. Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. J Clin Psychiatry 2004;65:1420-8.
11. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry 2002;59:62-9.
12. Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. Br J Psychiatry 2004;185:472-8.
13. Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD004040.
14. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE. Atypical Antipsychotics in the Treatment of Mania: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Psychiatry 2006;67: 509-516.

15. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
16. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005;162: 1281-90.
17. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
18. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. 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;163:247-56.
19. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-45.
20. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, et al. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2006;67:95-101.
21. Suppes T, Brown E, Schuh LM, Baker RW, Tohen M. Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: post hoc analyses of 47-week data. *J Affect Disord* 2005;89:69-77.
22. Nielsen J, Bruhn AM. Atypical neuroleptic malignant syndrome caused by olanzapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:238-40.
23. Waage C, Carlsson H, Nielsen EW. Olanzapine-induced pancreatitis: a case report. *Jop* 2004;5: 388-91.
24. Belli H, Sertbas Y, Bayik Y. Olanzapine-induced diabetes due to pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:273.
25. Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S, Onen B, Ozmen M, Doksat K, et al. Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: A case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006.
26. Varghese ST, Balhara YP, Shyamsunder S, Mondal A. Dermatological side effects of olanzapine. *Indian J Med Sci* 2005;59:320-1.
27. Gupta R, Bansal S. Paradoxical dyskinesia with olanzapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:132.
28. Hennen J, Perlis RH, Sachs G, Tohen M, Baldessarini RJ. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1679-87.

29. Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. J Clin Psychopharmacol 2003;23: 342-8.
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002;159 (Suppl 4):1-50.
31. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2003;17:149-73.
32. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2005;66:870-86.
33. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord 2005;7(Suppl 3):5-69.