

Olanzapín palmoát, depotná forma atypického antipsychotika

MUDr. Lívia Vavrušová, PhD.

Psychiatrická klinika FNŠP, Bratislava

Schizofrénia je závažná psychická porucha a pacienti, ktorí na túto poruchu trpia, sú viac-menej odkázaní na celoživotnú liečbu. Pri akomkoľvek ochorení môžeme očakávať lepšiu alebo horšiu spoluprácu pri liečbe. Pri dlhodobých ochoreniach adherencia k liečbe v priebehu času klesá.

Depotné preparáty nám pomáhajú zabezpečiť konzistentnú plazmatickú koncentráciu lieku, predvídateľnú biologickú dostupnosť, u pacienta je eliminované riziko úmyselného alebo neúmyselného predávkovania, vyhneme sa utajenej non-adherencii s antipsychotikom (či už je úmyselná alebo neúmyselná), okamžite vieme identifikovať pacientov, ktorí odmietnu podanie injekcie alebo u ktorých injekcia nebola podaná, lebo zabudli.

Olanzapín palmoát (obrázok 1) je depotné atypické antipsychotikum. Je dostupný ako 210, 300 alebo 405 mg monohydrát palmoátu olanzapínu v injekčnej liekovke. Je určený na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov so schizofréniou, dostatočne stabilizovaných počas akútnej liečby perorálnym olanzapínom. Liek sa podáva každé 2 alebo 4 týždne, hlboko intramuskulárne.

Kľúčové slová: depotný olanzapín, post-injekčný syndróm, schizofrénia, adherencia.

Olanzapine pamoate, a depot formulation of an atypical antipsychotic

Schizophrenia is a severe mental disorder and patients with schizophrenia are practically dependent on the treatment throughout their life. The compliance of patient could be better or worse in association with any disease. In regard to long-term disorders the adherence to therapy declines with time. Depot medication helps to maintain consistent plasmatic concentration of the drug, predictable bioavailability; it eliminates further the risk of intentionally or unintentionally overdosing and of the hidden non-adherence (intentional or not intentional) and enables to identify patients, who reject administration of injection or forget to take it again. Olanzapine pamoate monohydrate (picture 1) is a depot atypical antipsychotic, available in 210 mg, 300 mg or 405 mg vial. It is indicated for maintenance therapy of adults with schizophrenia sufficiently stabilised by oral olanzapine in acute therapy. The drug is administrated deeply intramuscularly every two or four weeks.

Key words: olanzapine depot, post-injection syndrome, schizophrenia, adherence.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 74–76

Úvod

Schizofrénia je závažná psychická porucha a pacienti, ktorí na túto poruchu trpia, sú viac-menej odkázaní na celoživotnú liečbu. Pri akomkoľvek ochorení môžeme očakávať lepšiu alebo horšiu spoluprácu pri liečbe. Pacient s akútnou bolesťou rád splní všetky odporúčania lekára a lieky užije tak, ako mu boli naordinované. Pri dlhodobých ochoreniach adherencia k liečbe v priebehu času klesá. Parciálna adherencia alebo non-adherencia k antipsychotickej medikácii sa vyskytuje často. Neužívanie liekov vedie k relapsom ochorenia. Adherenciu možno charakterizovať ako adhéziu, dodržiavanie alebo zachovávanie liečebného postupu, kompliance ako dodržanie, súhlas, vyhovie a podrobenie sa liečebnému procesu. Ďalej nás z hľadiska dlhodobej liečby zaujíma aj perzistencia liečebného postupu.

Depotné formy liekov nám pomáhajú zabezpečiť konzistentnú plazmatickú koncentráciu lieku, predvídateľnú biologickú dostupnosť, u pacienta je eliminované riziko úmyselného

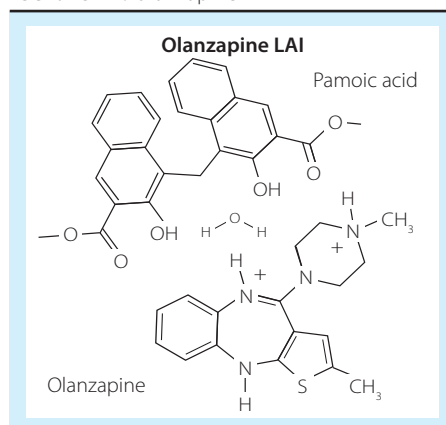
alebo neúmyselného predávkovania, vyhneme sa utajenej non-adherencii s antipsychotikom (či už úmyselnej alebo neúmyselnej), okamžite vieme identifikovať pacientov, ktorí odmietnu podanie injekcie alebo u ktorých injekcia nebola podaná, lebo zabudli (9).

Antipsychotiká znižujú relaps na jednu tretinu do roka a bez liečby má do dvoch rokov relaps 90 % pacientov. V dvojito slepej randomizovanej klinickej štúdií sa preukázalo, že olanzapín

je účinný v prevencii relapsov psychózy (1).

Olanzapín palmoát (obrázok 1) je depotné atypické antipsychotikum. Je dostupný ako 210, 300 alebo 405 mg monohydrát palmoátu olanzapínu v injekčnej liekovke. Je určený na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov so schizofréniou, dostatočne stabilizovaných počas akútnej liečby perorálnym olanzapínom. Liek sa podáva každé 2 alebo 4 týždne, hlboko intramuskulárne.

Obrázok 1. Olanzapine LAI



Farmakodynamika a farmakokinetika

Olanzapín je atypické antipsychotikum so širokým farmakologickým profilom. In vitro má olanzapín stredne silnú až silnú afinitu ($K_i < 100$ nM) k dopamínovým $D_{1, 2, 3, 4, 2', 5}$ receptorom, k serotonínovým $5-HT_{2A, 2C, 3, 5-HT_6}$, α -adrenergickým, histamínovým H_1 a 5 muskarínovým receptorovým podtypom. Olanzapín má nízku afinitu k α_2 -adrenergickým receptorom a má relatívne nízku afinitu k $5-HT_1$

podtypu, GABA_A, β-adrenergickým a benzodiazepínovým väzobným miestam.

Okrem toho sa v biochemicko-farmakologických štúdiách s olanzapínom potvrdila, in vitro aj in vivo, silná antagonistická aktivita na 5-HT_{2A/2C} dopaminergná na D₁, D₂ receptoroch.

In vitro štúdie preukázali, že tvorba metabolitov olanzapínu súvisí s CYP2D6, CYP1A2 a s enzýmom obsahujúcim flavín (FMO3).

Farmakokinetika depotnej formy olanzapínu bola predmetom viacerých klinických štúdií (LOBS, LOAZ, LOBE, LOBO a LOBQ), do ktorých bolo zaradených 18 dobrovoľníkov a 412 pacientov. Depotná forma olanzapínu bola vytvorená tak, že dochádza k pomalej systémovej absorpcii olanzapínu po intra-muskulárnom podaní. Vrcholová hladina sa objavuje priemerne 3 dni po podaní injekcie a steady state koncentrácie pretrvávajú viac ako dva týždne. Eliminačný polčas je priemerne 232 hodín (asi 10 dní). Celkový eliminačný čas je 30 dní (10). Nebol rozdiel v pomere metabolitov – či už bol olanzapín podaný perorálne alebo injekčne v depotnej forme, metabolizovali sa rovnako. Pri opakovanom podávaní depotného olanzapínu sa s dávkou predlžoval T_{1/2} (2-týždňový interval: 210 mg – T_{1/2} 561 hodín, 300 mg – T_{1/2} 751 hodín, 4-týždňový interval: 405 mg – T_{1/2} 995 hodín). Plazmatické koncentrácie v priebehu času (sledovanie 2 roky) sa nezvyšovali, čiže nedochádza k dlhodobej akumulácii lieku (4).

Klinické štúdie

V klinických sledovaniach sa preukázalo, že depotný olanzapín je rovnako účinný ako perorálne podávaný olanzapín. Na konci 8-týždňového sledovania bol signifikantný rozdiel v účinnosti oboch liekových foriem olanzapínu podľa PANSS oproti placebo (p < 0,001), nebol signifikantný rozdiel medzi perorálne podávaným olanzapínom a depotným olanzapínom. V tejto štúdií sa nezistil ani jeden prípad post-injekčného syndrómu (8).

Účinnosť a bezpečnosť depotného olanzapínu sa sledovala aj v 24 týždňov trvajúcej, dvojito slepej štúdií zameranej na udržiavaciu liečbu u klinicky stabilizovaných pacientov s diagnózou schizofrenie. Pacienti nastavení na depotný olanzapín nedostávali žiadnu perorálnu liečbu. Pri prestavovaní pacientov z perorálnej formy na injekčnú nezaznamenali relaps psychózy. Odporúča sa postupovať podľa overenej schémy prestavovania pacientov (tabuľka 1) (3).

Kane a kol. publikovali výsledky z tejto štúdie a zaoberali sa aj dávkovaním (5). Bez exacerbácie psychotického ochorenia zostalo za sledované obdobie 95 % pacientov na vysokej dávke (300 mg každé 2 týždne), 90 % pacientov na strednej dávke (405 mg každé 4 týždne), 84 % pacientov na nízkej dávke (150 mg každé 2 týždne) a 69 % pacientov na veľmi nízkej dávke (45 mg každé 2 týždne). Prvé tri štandardné dávkovania depotného olanzapínu boli účinnejšie ako veľmi nízke dávkovanie v prevencii relapsov schizofrenie. Čo sa týka parametrov bezpečnosti, nezistili v tejto štúdií rozdiel medzi perorálnou a depotnou formou olanzapínu. Zvýšenie telesnej hmotnosti nad 7 % oproti baseline bolo 21 % pri liečbe perorálnym olanzapínom, v porovnaní s 21 %, 15 %, 16 % a 8 % pri vysokom, strednom, nízkom a veľmi nízkom dávkovaní depotného olanzapínu. U dvoch pacientov zaznamenali post-injekčný syndróm (7).

Nežiaduce účinky

Podobne ako perorálny olanzapín, aj depotná forma olanzapínu má priaznivý profil z hľadiska extrapyramidových príznakov, môže sa vyskytnúť priberanie na hmotnosti, hyperlipidémia a hyperglykémia (6).

Post-injekčný syndróm sa týka len depotnej formy olanzapínu. Charakterizujú ho príznaky sedácie a/alebo delíria, extrapyramidové príznaky, dysartria, ataxia, agresivita, záchvat, slabosť, hypertenzia, kŕče. Ide o príznaky zodpovedajúce predávkovaniu olanzapínom.

Tento syndróm sa objavil u < 0,1 % podaných injekcií a približne u 2 % pacientov počas klinických štúdií. Vo väčšine prípadov sa prvotné príznaky objavili v priebehu 1 hodiny po injekcii. Medzi 1 a 3 hodinami od podania injekcie sa už udalosti vyskytovali zriedkavo (< 1 z 10 000 injekcií) (2).

Presný mechanizmus post-injekčného syndrómu nie je známy. U pacientov s post-injekčným syndrómom však boli zistené vyššie systémove koncentrácie olanzapínu ako sa očakávalo. Klinické prejavy zodpovedajú predávkovaniu olanzapínom, a preto môžu súvisieť s náhodným intravaskulárnym podaním injekcie depotného olanzapínu (2).

Záver

Dlhodobá liečba schizofrenie je základom v prevencii relapsom ochorenia. Depotný olanzapín ako skutočne atypické antipsychotikum rozširuje spektrum armamentária v liečbe pacientov. Je rovnako účinný ako perorálny olanzapín, s ktorým máme mnohoročné skúsenosti, jeho základný bezpečnostný profil je rovnaký. Liečba pacientov si vyžaduje sledovanie pacienta po podaní depotného preparátu vzhľadom na možnosť výskytu post-injekčného syndrómu. Depotná forma atypického antipsychotika predstavuje obohatenie a skvalitnenie liečby pacientov a zlepšuje adhérenciu a komplianciu s liečbou, na ktorú sú pacienti so schizofreniou odkázaní.

Literatúra

1. Beasley CM, Sutton VK, Hamilton SH a kol. A double blind, randomized, placebo controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 582–594.
2. Citrome L. Patient perspectives in the development and use of long-acting antipsychotics in schizophrenia: focus on long-acting injection. *Patient Preference and Adherence* 2009: 345–355.
3. Detke H. Poster. Schizophrenia International Research Society. Venice, Italy. 2008; June 21–25.
4. Epar, Zypadhera. 2009. s. 63.
5. Kane JM, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 181–189.
6. Kantrowitz J, Citrome L. Olanzapine: review of safety. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7(6): 761–769.
7. Kurtz D, Bergstrom R, McDonnell D, et al. Pharmacokinetics of multiple doses of olanzapine long-acting injection, an intramuscular depot formulation of olanzapine, in stabilized patients with schizophrenia. Poster. Society of Biological Psychiatry, Washington DC. 2008; May 1–3.
8. Lauriello, et al. An 8-week, double-blind, placebo controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill Patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 790–799.
9. NICE Schizophrenia. 2009; Marec: časť 6.6.
10. SPC, Zypadhera. 2010.

MUDr. Lívia Vavrušová, PhD.

Psychiatrická klinika FNŠP Bratislava
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
vavrusova@ruzinov.fnspsba.sk

Tabuľka 1. Odporúčaná schéma prechodu z perorálnej formy na depotnú formu liečby olanzapínom

Perorálna dávka olanzapínu	Odporúčaná štartovacia dávka ZypAdhery	Udržiavacia dávka po 2 mesiacoch liečby ZypAdherou
10 mg/deň	210 mg/2 týždne alebo 405 mg/4 týždne	150 mg/2 týždne alebo 300 mg/4 týždne
15 mg/deň	300 mg/2 týždne	210 mg/2 týždne alebo 405 mg/4 týždne
20 mg/deň	300 mg/2 týždne	300 mg/2 týždne

Prvé dva mesiace je potrebné pacientov sledovať, aby nedošlo k relapsu ochorenia.