

Účinnost/bezpečnost olanzapinu v tabletách dispergovatelných v ústech

MUDr. Jonáš Boček

Klinika psychiatrie, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Olanzapin je lék ze skupiny antipsychotik. Mezi jeho indikace patří psychotické onemocnění a manické fáze při bipolární afektivní poruše u dospělých pacientů. Jeho působení je multireceptorové, z čehož plynou jeho účinky nejen na pozitivní symptomatologii psychotických onemocnění. Dispergovatelná forma olanzapinu je bioekvivalentní ke klasické tabletové formě. Účinnost a bezpečnost této lékové varianty staví dispergovatelnou formu jako vhodnou alternativu u různých psychiatrických stavů.

Klíčová slova: olanzapin, dispergovatelná forma, účinnost, bezpečnost.

Efficacy/safety of olanzapine orodispersible tablets

Olanzapine is an antipsychotic medication. Its indications include psychotic disorders and manic phases in bipolar affective disorder. The mechanism of action is multi-receptor, which results in its effects not only on the positive symptomatology of psychotic diseases. The dispersible form of olanzapine is bioequivalent to the classic tablet form. The efficacy and safety of this variant make the dispersible form a suitable choice for various psychiatric conditions.

Key words: olanzapine, dispersible form, efficacy, safety.

Zařazení do skupiny

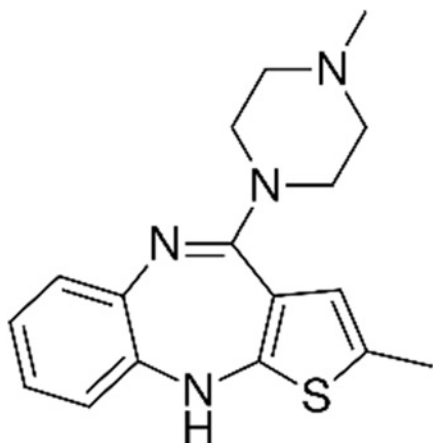
V 60. letech minulého století bylo postupně vyvinuto a zavedeno mnoho desítek antipsychotik. Antipsychotika standardně dělíme na 1. a 2. generaci, někdy taktéž užívané rozdělení na typické a atypické. Olanzapin (obr. 1) patří do 2. generace antipsychotik. Tuto generaci rozděluje na 4 podskupiny: selektivní D2 antagonisté, SDA antagonisté, MARTA a poslední podskupinou jsou parciální dopaminoví agonisté (mohr 111-112) (1). Olanzapin spadá do skupiny MARTA, což je zkratka pro Multi-Acting Receptor Targeted Agents, v češtině tuto skupinu nazýváme jako multireceptoroví antagonisté. Tato skupina antipsychotik ovlivňuje několik různých systémů. Konkrétně mluvíme o dopaminovém, serotoninovém, adrenalinovém, histaminovém a muskarinovém systému (2).

Mechanismus účinku

Účinek olanzapinu je založen hlavně na antagonismu dopaminového D2 receptoru v mesolimbických drahách mozku, který způsobuje redukci pozitivních symptomů psychózy, jako jsou halucinace, bludy, dezorganizovaná řeč, myšlenky a chování. Dále blokuje serotoninový 2 A receptor (5-HT_{2A}) ve frontální kůře, což pravděpodobně vede ke zlepšení kognitivních a afektivních příznaků, jako jsou anhedonie, emoční oploštění, alogie, abulie a snížení prosexie. Zlepšení těchto příznaků může být taktéž dáno antagonismem na 5HT_{2C} receptoru. Dalšími serotoninovými receptory, na kterých olanzapin působí jsou 3 a 6. Mezi další receptory uplatňující se na efektu olanzapinu patří cholinergní muskarinové receptory (M1-M5), α1-adrenergní a histaminované H1 receptory (1, 3).

Farmakokinetika

Olanzapin v perorální formě dosahuje nejvyšší koncentrace 6 hodin po jeho užití. V první fázi metabolismu je zpracováno přibližně 40 % dávky, tudíž zhruba 60 % se dostává do systémové cirkulace. Farmakokinetika perorálního podání je ovlivněna věkem, pohlavím a přítomností či absencí kouření. Průměrný poločas olanzapinu je 21–54 hodin. Vstřebávání olanzapinu není ovlivněno potravou. Studie zaměřené na farmakokinetiku ukazují, že dispergovatelná forma tohoto léku je bioekvivalentní k tabletové formě. Olanzapin je metabolizován v játrech cestou konjugace a oxidace, hlavními cytochromy tohoto metabolismu jsou CYP1A2 a CYP2D6 systému P450. Metabolity olanzapinu mají významně nižší farmakologickou aktivitu, můžeme tedy říci, že převážná část aktivity je způsobena původním

Obr. 1. Chemická struktura olanzapinu


olanzapinem. Eliminuje se primárně do moče a výkalů, pouze 7 % zůstane nezměněno (1,5).

Indikace

V České republice je olanzapin indikován pouze u pacientů starších 18 let. Jeho perorální forma je indikována k léčbě akutní i udržovací fáze schizofrenie. Dalšími indikacemi perorální formy jsou středně těžké až těžké manické epizody. Užívá se také k prevenci recidivy mánie u pacientů, kteří trpí bipolární afektivní poruchou a v minulosti byla léčba olanzapinem účinná. Injekční forma je indikována ke ztišení agitovanosti u pacientů se schizofrenií nebo manickou epizodou a dlouhodobě účinkující injekční forma olanzapinu je indikována jako udržovací léčba u dospělých pacientů se schizofrenií (4).

Dispergovatelné tablety

Obecně jsou dispergovatelné tablety využívány pro jejich výhodu rychlého rozpuštění v ústech bez potřeby tekutin. Tyto tablety se rozpouštějí v lidských slinách během několika sekund, stačí tedy je umístit na jazyk a dojde k jejich rozpuštění. Nabízejí tak snadnou a příjemnou aplikaci u pacientů s polykacími obtížemi a zajišťují dobrou biologickou dostupnost s rychlým nástupem účinku (5). Pokud mají pacienti problém s touto cestou aplikace, je také možnost tabletu rozpustit v určitých tekutinách, např. voda, jablečkový nebo pomerančový džus, mléko a káva (4).

Účinnost

Dostupná literatura uvádí několik studií zaměřujících se na účinnost a efektivitu dispergovatelného olanzapinu u pacientů s onemoc-

něním schizofrenního spektra. K hodnocení účinku se nejčastěji užívá standardizovaná škála pozitivních a negativních příznaků PANSS a její podškály. Výsledky francouzské studie, která zahrnovala 512 pacientů s akutní psychózou, poukázaly na zmenšení celkového skóre PANSS z 106,9 na 65,7 po šesti týdnech léčby pomocí dispergovatelné formy (6). Kinon a kolektiv vydali studii o 85 pacientech trpících schizofrenií, u kterých na základě vysazení medikace došlo k zhoršení psychotických symptomů. Po nasazení dispergovatelného olanzapinu došlo k signifikantnímu zlepšení psychotické symptomatiky po prvním týdnu užívání (7). V japonské studii o 1068 pacientech srovnávali účinnost dispergovatelné formy a klasické tabletové formy olanzapinu. Výsledkem bylo prokázané zkrácení akutní fáze onemocnění u podávání dispergovatelné tablety. Po šesti týdnech od nasazení olanzapinu došlo u obou skupin k prokazatelnému snížení pozitivních symptomů (8). Chartier a kolektiv ve své dvanácti měsíční studii pacientů se schizofrenií nebo bipolární afektivní poruchou porovnávali perorální formy olanzapinu. Bez ohledu na indikaci pacienti užívající dispergovatelnou formu zaznamenali prokazatelné zlepšení psychického stavu a celkového fungování ve srovnání se skupinou užívající klasickou tabletovou formu. (9) Van Heeringen a kolektiv ve své studii poukázali, že podávání dispergovatelné formy olanzapinu redukuje možnost vyhoření u sesterského personálu a zároveň snižuje nutnost podávání intramuskulární medikace, které sebou nese riziko poranění při aplikaci, redukuje nutnost potřeby monitorování pacienta a zároveň vede k lepšímu vztahu mezi pacientem a zdravotnickým personálem (10).

Bezpečnost

Dostupná literatura uvádí, že více než polovina všech pacientů preferují dispergovatelné formy léčiv. Tento typ tablet je vhodný například u pacientů se zhoršeným polykáním. U non-compliantních psychiatrických pacientů může dojít k vytvoření návyku, kdy nechtějí spolknout lék, protože mají pocit, že jim lék ublíží. Také je tato forma vhodná u pacientů s terminálním onemocněním, kteří přijímají výživu parenterálně, ale mají zachované vstřebání z gastrointestinálního traktu (11). Zmíněná studie Kinona a kolektivu hodnotila nežádoucí účinky při užívání dispergovatelného olanzapinu u pacientů

trpících onemocněním psychotického spektra, kteří vysadili léčbu. V průběhu šesti týdnů od nasazení tohoto přípravku nedošlo k signifikantnímu zvýšení extrapyramidových příznaků a nebyly prokázány žádné signifikantní změny v laboratorní analýze nebo vitálních funkcích (7). Pascual a kolektiv se ve své studii zabývali léčbou dispergovatelným olanzapinem u akutních psychotických pacientů. Léčba byla dobře tolerována a nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky, které by znamenali ukončení léčby (12). Důležitostí v udržení spolupráce a celkové compliance jsou také preference pacientů. Ciorabai a kolektiv srovnávali snášenlivost tabletové a dispergovatelné formy u stabilních schizofreniků po dobu 12 týdnů. 61 % pacientů preferovalo dispergovatelnou formu. Profil nežádoucích účinků byl u obou stejný (13).

Lékové interakce

Olanzapin svým účinkem může působit proti přímým i nepřímým agonistům dopaminu. Jak již bylo zmíněno, tak jeho metabolismus zajišťuje hlavně cytochrom P450. Proto látky, které indukují, nebo inhibují jeho aktivitu, mohou mít vliv na jeho hladiny. Například kouření nebo antiepileptikum karbamazepin, které jsou induktory zmíněného cytochromu, mohou snižovat hladiny olanzapinu. Na druhé straně máme inhibitory, například antidepresivum fluvoxamin a ten může hladiny naopak zvyšovat. Při užívání induktorů či inhibitorů je vždy nutné na tuto skutečnost myslet a popřípadě upravit dávkování (1).

Kontraindikace

Pacienti, kteří jsou přecitlivělí na léčivou nebo na kteroukoliv pomocnou látku, by neměli olanzapin užívat. Další kontraindikací užívání tohoto léku je známé riziko glaukomu s uzavřeným úhlem. Existuje mnoho situací, kdy olanzapin není absolutně kontraindikován, ale jeho užívání není doporučeno. Relativní kontraindikací jsou psychózy s poruchami chování související s demencí a to z důvodu zvýšení incidence úmrtí a zvýšeného rizika cerebrovaskulárních příhod. Druhým příkladem, kdy bychom se měli vyhnout užití olanzapinu, je parkinsonova choroba (4). Mezi další onemocnění, kdy se doporučuje léčbu olanzapinem ukončit, jsou pacienti s hepatitidou. Opatrnost je nutné v případech známé leukopenie, neutrofilie, hypereozinofilie nebo u pacientů s myeloproliferativní chorobou (1).

inzerce auxilto

Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky olanzapinu v klinických studiích jsou ospalost nebo únava. Mezi další patří příbytek na váze, který je způsoben zvýšenou chutí k jídlu. Olanzapin vede k porušení glukózové tolerance a může přispívat ke vzniku metabolického syndromu. U pacientů užívajících olanzapin je riziko vzniku společných nežádoucích účinků všech antipsychotik, např. akatázie, extrapyramidové příznaky, hyperprolaktinémie, hypotenze nebo neuroleptický maligní syndrom (3,14).

Závěr

Olanzapin je antipsychotikum druhé generace s multireceptorovým působením, které zajišťuje působení nejen na psychotickou symptomatiku, ale taktéž na negativní a afektivní složku.

V léčbě schizofrenie patří mezi preferované léky první volby, můžeme jej ale užívat i v léčbě manických epizod, či při zabránění jejich opakování při bipolární afektivní poruše. V České republice je léčba olanzapinem indikovaná pouze u pacientů starších 18 let. Je metabolizován v játrech pomocí konjugace a oxidace, zpracování olanzapinu probíhá na cytochromovém systému P450. Většina aktivity je zajištěna původním léčivem, jeho metabolity jsou méně aktivnější. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, únava a zvýšení tělesné hmotnosti. Nelze opomenout ani obecné nežádoucí účinky u všech antipsychotik, těmi jsou například akatázie, extrapyramidové příznaky, hyperprolaktinémie a obávaný maligní neuroleptický syndrom. V obecnosti je dispergovatelná forma léčiv dobře snášena, s výhodou se užívá pro svou rychlou rozpustnost na jazyku bez po-

třeby tekutin. Jsou tedy vhodné i u pacientů, kteří mají polykací obtíže. Tato forma zajišťuje dobrou biologickou dostupnost a rychlý nástup účinku. Dispergovatelná forma olanzapinu je bioekvivalentní ke klasické tabletové formě. V dosavadní literatuře můžeme vidět mnoho důkazů o účinnosti této lékové formy, kdy její podávání vedlo k signifikantní redukci pozitivní symptomatologie psychotických pacientů. Bezpečnost dispergovatelné formy potvrdilo několik dostupných studií. Profil nežádoucích účinků byl stejný vzhledem ke klasické tabletové formě a nebyly hlášeny žádné nežádoucí reakce, které by znamenali ukončení léčby. V některých zmíněných studiích můžeme dokonce vidět, že pacienti více preferovali dispergovatelnou formu nad klasickou tabletovou. Dispergovatelná forma olanzapinu se jeví jako vhodná alternativa k akutní i dlouhodobé léčbě.

LITERATURA

1. Mohr P. Antipsychotika. In: Mohr P, Klinická psychofarmakologie. Praha; Maxdorf, s. r. o. 2017;111-187.
2. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes in individualising the selection, dosing and switching of antipsychotics. Eur Psychiatry. 2010;(suppl 2):12-21.
3. Stahl S. Olanzapine. In: Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology, Prescribe's Guide. United Kingdom: Clays, St Ives plc. 2017;527-535.
4. SÚKL, Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. Souhrn údajů o přípravku. Zyprexa; c2022. [cited 2022 Aug 28]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
5. Gajdzioł J, Rabišková M. Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby. Česká a slovenská Farmacie. 2010; 59(6):251-255.
6. Montgomery W, Treuer T, Karagianis J, et al. Orally disintegrating olanzapine review: effectiveness, patient preferen-

- ce, adherence, and other properties. Patient preference and adherence. 2012; 6:109.
7. Kinon BJ, Hill A, Liu H, et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2003;6.2:97-102.
8. Kuramochi M, Nishiuma S, Tanji U, et al. Actual state of use of orally disintegrating olanzapine tablets in patients with acute-stage schizophrenia. Rinsho Seishin Yakuri. 2009;12:2159-2168.
9. Chartier F, Rouillon F, Lukasiewicz M, et al. Effectiveness of olanzapine coated and orally disintegrating tablets in a 1-year European observational study. European Neuropsychopharmacology. 2010;20(Suppl 3):508-509.
10. Van Heeringen C, Vandendriessche F, Van Vleymen B, et al. The effect of using orally disintegrating olanzapine tablets

- on agitation, cooperation and nurses workload in psychiatric patients. Acta Psychiatrica Belgica. 2006;106:14-19.
11. San L, Casillas M, Ciudad A, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. CNS neuroscience & therapeutics. 2008;14(3):203-214.
12. Pascual, JC, Perez V, Martin, JLR, et al. Olanzapine orally-disintegrating tablet in severe psychotic agitation: a naturalistic study. Actas españolas de psiquiatría. 2007;35(1).
13. Bitter I, Treuer T, Dilbaz N, et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. The World Journal of Biological Psychiatry. 2010; 11(7):894-903.
14. Jibson M. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.