

OLANZAPIN PAMOÁT VE SPEKTRU ANTIPSYCHOTIK S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM

souborný článek

Jiří Masopust¹
Jaromír Hons²

¹Psychiatrická klinika LFHK a FNHK,
Hradec Králové

²Oddělení psychiatrie,
Krajská nemocnice Liberec

Kontaktní adresa:

MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: masopjir@seznam.cz

SOUHRN

Masopust J, Hons J. Olanzapin pamoát ve spektru antipsychotik s dlouhodobým účinkem

V minulosti byla v depotní formě dostupná jen antipsychotika první generace, jejichž nežádoucí účinky často komplikovaly výsledek dlouhodobé léčby. Olanzapin pamoát je další antipsychotikum druhé generace ve formě injekcí s dlouhodobým účinkem. V klinických studiích byla účinnost olanzapin pamoátu prokázána v akutní i udržovací léčbě schizofrenie.

Klíčová slova: nonadherence, injekční antipsychotika s dlouhodobým účinkem, schizofrenie, olanzapin pamoát.

SUMMARY

Masopust J, Hons J. Olanzapine pamoate in the spectrum of long-acting antipsychotics

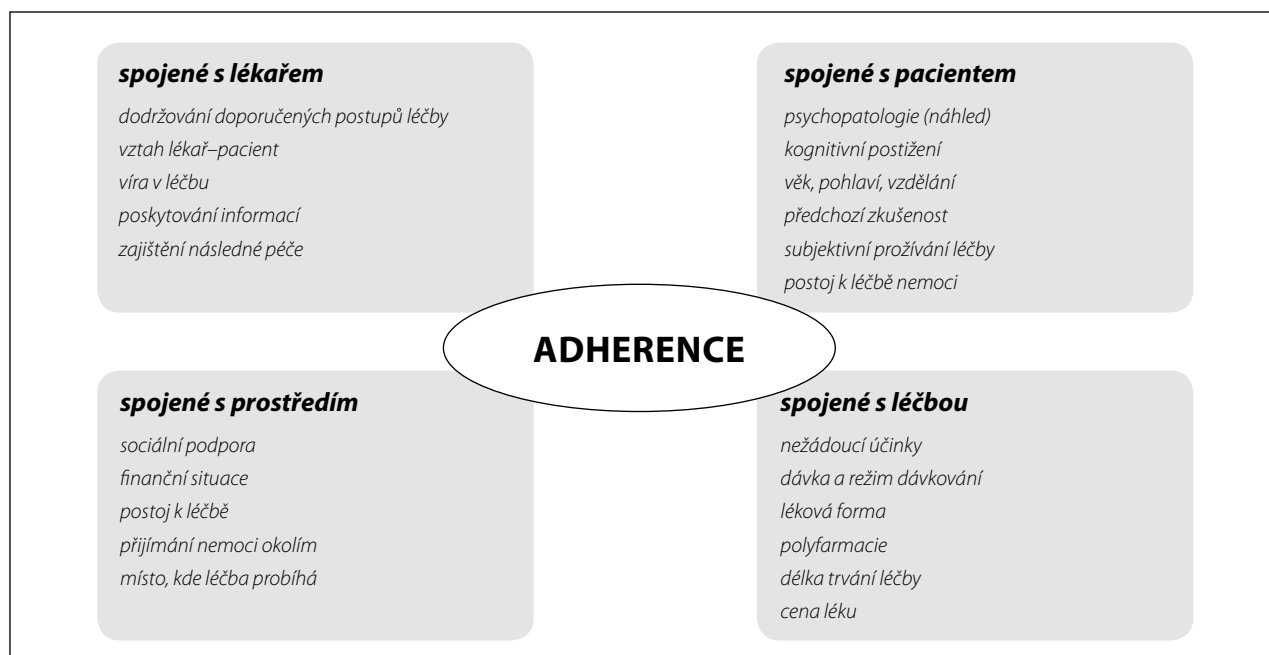
First generation antipsychotics were only available in long-acting depot preparations in the past, with common maintenance treatment results complicated by adverse effects. Olanzapine pamoate is another second generation antipsychotic available in long-acting injections. The efficacy for acute and maintenance treatment of olanzapine pamoate was demonstrated in clinical trials in patients with schizophrenia.

Key words: non-adherence, antipsychotic long-acting injections, schizophrenia, olanzapine pamoate.

ÚVOD

Dlouhodobá léčba antipsychotiky u pacientů se schizofrenií výrazně snižuje frekvenci recidiv onemocnění.¹ Jedním z klíčových faktorů ovlivňujících výsledek léčby je spolupráce nemocných. Částečná adherence (nepravidelné užívání nebo svévolné upravování denní dávky léku) nebo nonadherence (úplné odmítání nebo nepřijímání medikace)² se vyskytuje přibližně u poloviny nemocných schizofrenií.³ Faktory ovlivňující spolupráci souvisejí se samotným pacientem, s prostředím, ve kterém žije, nebo s lékařem a léčbou⁴ (obr. 1).

Z vedlejších nežádoucích účinků farmakologické léčby negativně ovlivňují postoj k antipsychotické medikaci především sedace, extrapyramidové nežádoucí účinky, akatie, sexuální dysfunkce a nárůst hmotnosti. Nepříjemné prožívané nežádoucí účinky v počátcích antipsychotické léčby mohou negativně ovlivnit spolupráci při dlouhodobé léčbě.⁵ Zlepšení subjektivního prožívání v prvních týdnech antipsychotické léčby se ukazuje jako významný prediktor nástupu remise, dlouhodobé prognózy a adherence k léčbě.⁶ Důležitým faktorem pro adherenci je také



Obr. 1. Faktory ovlivňující adherenci k léčbě

náhled onemocnění, vztah lékař–pacient a okolnosti při přijetí do nemocnice.⁷ Nedostatečná adherence je nejčastější příčinou recidivy onemocnění a má řadu závažných důsledků pro pacienta a jeho okolí⁸ (tab. 1).

Tab. 1. Důsledky nedostatečné adherence k antipsychotické léčbě u nemocných schizofrenií

<ul style="list-style-type: none"> • Nedostatečná odpověď na antipsychotickou léčbu (ev. farmakorezistence) • Změny medikace, navyšování dávek, ordinace přídatné terapie a nesprávné stanovení farmakorezistence lékařem • Zvýšené riziko relapsu onemocnění • Zvýšené riziko rehospitalizací • Negativní vliv na sociální fungování (vzdělání, zaměstnání, rodina, bydlení) • Častější zneužívání návykových látek • Zvýšené riziko suicidálního jednání • Vyšší výskyt agresivity nebo uvěznění • Menší spokojenost se životem • Zhoršení celkového průběhu a prognózy onemocnění • Nárůst nákladů na léčbu schizofrenie
--

Tab. 2. Možné kroky ke zlepšení adherence k léčbě

Medikace	<ul style="list-style-type: none"> • Optimalizace volby antipsychotika a jeho dávkování (účinnost vs. vedlejší nežádoucí účinky) • Preference monoterapie / nižšího počtu léků • Zjednodušení dávkovacího režimu • Změna formy léku – rychle rozpustné tablety, dlouhodobě působící injekce
Nefarmakologické intervence	<ul style="list-style-type: none"> • Edukace • Kognitivní remediace • Rodinné programy zahrnující behaviorální techniky
Monitorování	<ul style="list-style-type: none"> • Sledování účinnosti a snášenlivosti léčby včetně subjektivního prožívání • Detekce nonadherence
Ostatní	<ul style="list-style-type: none"> • Navození terapeutické aliance, spolupřehodování nemocného o léčbě • Léčba komorbidit včetně abúzu návykových látek

Možnosti k posuzování a zlepšení adherence shrnuje tab. 2. Dotazování či sebezposuzovací stupnice, počítání léků a vyzvednutých receptů nebo systémy zaznamenávající otevření krabičky s lékem (MEMS – medication event monitoring system) nejsou příliš spolehlivé a stanovení plazmatických koncentrací antipsychotik nebo jiné metody nejsou v současné době v České republice běžně dostupné. Podávání antipsychotika s dlouhodobým účinkem nám při jistotě, že nemocný lék užil, umožňuje včasné odhalení nonadherence, pokud se nedostaví k aplikaci injekce.

ANTIPSYCHOTIKA S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM – HISTORIE A SOUČASNOST

Depotní antipsychotika byla syntetizována v 60. letech 20. století s cílem zlepšení výsledků dlouhodobé léčby schizofrenie. V roce 1966 byl jako první do klinické praxe uveden flufenazin enantát, o rok a půl později flufenazin dekanóat. Léčba těmito preparáty měla v klinických studiích významný vliv na snížení frekvence recidiv nemoci a délky hospitalizace u nemocných schizofrenií.^{9,10} S podobným léčebným účinkem byl později uveden na trh také flupentixol dekanóat.¹¹ Z antipsychotik druhé generace byl dosud k dispozici pouze risperidon mikrosféry (Risperdal Consta firmy Janssen-Cilag). Nyní přichází na trh olanzapin pamoát (Zypadhera firmy Eli Lilly) a brzy také paliperidon palmitát (Xeplion firmy Janssen-Cilag). Depotní antipsychotika se stala častou volbou v udržovací léčbě nemocných s psychotickými poruchami. Ve Velké Británii je těmito preparáty v současné době ambulantně léčeno až 80 % nemocných psychotickými poruchami.¹² Ve Švédsku a Rakousku je to přibližně 50 % pacientů,^{13,14} v Německu 20–30 % a v USA 12–20 %.¹⁵ Klinické užití depotních antipsychotik se v psychiatrii postupně rozšířilo a dnes jsou indikována k léčbě u nemocných

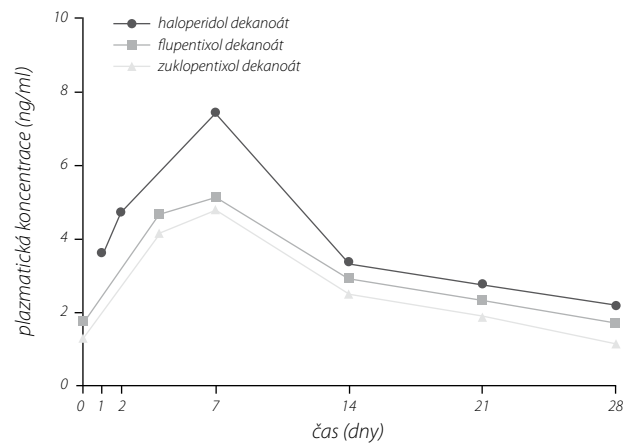
s nepychotickými poruchami, která vyžaduje dlouhodobou medikaci antipsychotiky (některé formy mentálních retardací, sexuálních deviací, poruch osobnosti atd.). Podle dat získaných z Evropy, USA a Austrálie z programů POMH (Prescribing Observatory for Mental Health) užívá antipsychotika v depotní formě čtvrtina až třetina nemocných schizofrenií.¹⁶

Trvalé podávání depotních antipsychotik snižuje riziko recidivy nemoci, a těžiště jejich užití je tedy zejména v udržovací léčbě. Randomizované kontrolované studie (RCT) srovnávající adherenci dosud neprokázaly superioritu depotních antipsychotik nad perorálními. Recentně byly například publikovány studie neprokazující superioritu dlouhodobě působícího risperidonu nad perorálními preparáty v prevenci rehospitalizace¹⁷ a nad perorálním aripiprazolem v čase do vysazení léčby, dalšího relapsu či délce remise.¹⁸ Nedávná metaanalýza Leuchtové¹⁹ zahrnující 10 RCT trvajících alespoň 1 rok a celkem 1672 převážně ambulantních pacientů ukázala, že depotní antipsychotika byla významně účinnější než perorální v prevenci relapsu a méně často byla vysazena pro neúčinnost. Mezi oběma skupinami ale nebyl rozdíl v adherenci, počtu rehospitalizací a přerušení léčby z jakékoliv příčiny a pro nežádoucí účinky. Výsledek může být ovlivněn limitacemi kontrolovaných studií a zejména vysokou adherencí zařazených pacientů (v uvedené metaanalýze bylo zastoupení nonadherentních pacientů v obou skupinách několikrát nižší, než je uváděno u pacientů s diagnózou schizofrenie), čímž je výhoda depotních preparátů neutralizována. Klinické praxi bližší jsou observační nerandomizované studie. Ve finské observační studii²⁰ bylo riziko rehospitalizace a přerušení léčby z jakékoliv příčiny u nemocných léčených depotními preparáty významně nižší než u pacientů užívajících perorální antipsychotika.

FARMAKOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY ANTIPSYCHOTIK S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM

Většina depotních forem antipsychotik první generace byla vytvořena esterifikací s mastnými kyselinami a rozpuštěním v olejovém vehikulu. Chemická forma depotního preparátu vychází z chemických vlastností molekuly antipsychotika, proto nelze z konkrétního antipsychotika vyrobit jakékoliv depotum (ester, pamoát, mikrosféry). Prodloužený účinek esterifikovaných neuroleptik je způsoben pomalou resorpcí z olejového intramuskulárního depa s následnou pomalou hydrolyzou a uvolněním účinné látky. Je tak dosaženo stabilní plazmatické koncentrace účinné látky a klinického účinku po dobu 2–4 týdnů (obr. 2). Druhým způsobem prodlouženého působení bylo syntetizování neuroleptik s pomalou metabolizací ze skupiny difenylbutylpiperidinů (pimozid, penfluridol, fluspirilen).²¹ Prodloužený účinek dlouhodobě působícího risperidonu, který je v klinickém užívání od r. 2002, je zajištěn uvolňováním účinné látky z mikrosfér syntetizovaných z biodegradovatelného polymeru kyseliny glykolové a laktátu.²²

Plazmatická koncentrace účinné látky se stabilizuje až po několika aplikacích depotního preparátu a v prvních týd-



Graf 1. Plazmatické koncentrace po jednorázovém podání depotních antipsychotik první generace

nech léčby může kolísat. Zvyšování plazmatické koncentrace bez navyšování dávky trvá týdny a ustálené plazmatické koncentrace s žádoucím klinickým účinkem lze dosáhnout díky kumulaci během 6–8 týdnů.²³ Z tohoto důvodu může být depotní preparát v prvních týdnech léčby kombinován s perorální léčbou. Z nových depotních antipsychotik druhé generace je perorální suplementace doporučena u risperidonu mikrosfér v prvních třech týdnech, naopak není třeba při podání olanzapin pamoátu či paliperidon palmitátu.

KLINICKÉ UŽITÍ ANTIPSYCHOTIK S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM

Indikací depotních antipsychotik je udržovací léčba u nemocných psychotickými poruchami, zejména schizofrenií, u kterých dochází k opakovaným recidivám nemoci spojeným s částečnou nebo úplnou nonadherencí. Depotní formy antipsychotik jsou používány také u nemocných afektivními poruchami, zejména bipolární poruchou s častým výskytem manických nebo smíšených epizod, k léčbě některých forem sexuálních deviací s nebezpečím agresivního chování a poruch osobnosti. V nižších dávkách a se zvýšenou opatrností též k léčbě nemocných s eretickou formou mentální retardace. Depotní antipsychotika by měla být indikována jen u nemocných, kteří již antipsychotika užívali. Lékem první volby jsou depotní antipsychotika u nemocných s nízkou adherencí k léčbě perorálními formami antipsychotik ochotných docházet k aplikacím injekčních forem; dále u nemocných agresivních v rámci recidivy nemoci, kde nelze předpokládat pravidelné užívání perorálních forem antipsychotik ani kontrolu tohoto užívání. Využíváme je také při malabsorpci z gastrointestinálního traktu nebo při odchylkách v metabolismu. V těchto případech pomocí perorální formy nelze dosáhnout potřebné plazmatické koncentrace antipsychotik nebo jejich aktivních metabolitů.

Výsledky dvojité slepých prospektivních studií potvrdily roli depotních antipsychotik v dlouhodobé léčbě u nemocných schizofrenií s častými recidivami, chronického typu i u nemocných po první epizodě.^{24,25,26,27} Výskyt nonadherence v této fázi nemoci je častý. Pro podávání

depotních antipsychotik již při první epizodě máme jen málo dat z klinických studií.^{28,29} Indikace depotních antipsychotik u nemocných schizofrenií rezistentních na léčbu je předmětem diskuse. Jen málo psychiatrů před vynesemím diagnostického závěru rezistence testuje u svých pacientů plazmatické koncentrace antipsychotika. Opakované recidivy nemoci způsobené nonadherencí mohou přispět k rezistenci. Je však třeba rozpoznat tzv. nepravou rezistenci způsobenou sníženou biologickou dostupností nebo rychlým metabolismem antipsychotika, které se u některých pacientů léčených perorálně mohou vyskytovat.³⁰

Klinický účinek většiny depotních antipsychotik nastupuje s latencí 2–3 dnů, a nejsou proto účinná v tišení akutního neklidu či při akutní léčbě exacerbace psychotických poruch.³¹ Výjimkou je zyklopentixol, který je k dispozici také v „semidepotní“ formě acetátu v olejovém vehikulu s nástupem účinku za 4–5 hodin a délkou působení 1–3 dny. Je proto indikován v léčbě nemocných s akutním neklidem či agresivitou. Podle formy a účinné látky je spektrum doby účinku depotních preparátů antipsychotik od 1 týdne (fluspirilen, penfluridol) do 4 týdnů (flufenazin, oxyprotepin, haloperidol, flupentixol, zyklopentixol).

Obecně platí doporučení začít léčbu nižšími dávkami depotních antipsychotik, jejichž klinický účinek je při lepší snášenlivosti srovnatelný s dávkami vyššími.³² Všechny preparáty by měly být podávány pokud možno v nejdelších intervalech doporučených výrobcem. Není prokázáno, že podávání v kratším intervalu, než je doporučeno, zvýší klinický účinek. Dojem zhoršení klinického stavu u některých pacientů v rádech dní před aplikací další dávky depotního antipsychotika bývá dáván mylně do souvislosti s poklesem plazmatické koncentrace léku. V řádu hodin, u některých preparátů v řádu dní, se plazmatická koncentrace antipsychotika sice snižuje, ale pomalu a vždy jen po injekci. Riziko zhoršení klinického stavu je tak u nemocných léčených depotními antipsychotiky spíše po aplikaci injekce. V klinických studiích docházelo k recidivám nemoci po vysazení depotních antipsychotik za 3–6 měsíců, tedy přibližně za dobu, která je potřebná k úplnému vyloučení depotního preparátu z krve.³²

Výhodou depotních antipsychotik je na rozdíl od perorálních forem i krátkodobě působících intramuskulárně aplikovaných antipsychotik udržení terapeutické koncentrace účinné látky minimálně 7 dní po aplikaci.¹⁶ Forma hlubokého intramuskulárního podání zajišťuje vpravení plné dávky léku do organismu nemocného. Farmakokinetika depotních preparátů nabízí ve srovnání s perorálními preparáty sníženou míru variability absorpce a vyloučení metabolizace při prvním průchodu játry (tzv. „first-pass efekt“). Vyšší biologická dostupnost umožňuje aplikaci nižších celkových dávek a tím snížení rizika nežádoucích účinků.³³ Výhodou je také pravidelný kontakt nemocného se zdravotnickým personálem při periodické aplikaci depotního preparátu.¹⁶

Nevýhodou depotních preparátů je zhoršená manipulace s dávkou v kratším časovém intervalu. Snížená flexibilita dávkování zhoršuje možnost rychlé úpravy léčby v kontextu klinického stavu nemocného. Problematickou situací je případná kumulace antipsychotika v organismu. Dochází k ní při kombinaci s jinými preparáty a vede k manifestaci nežádoucích účinků nebo komplikací léčby. U depotních preparátů antipsychotik první generace (API) je riziko

výskytu extrapyramidového syndromu (EPS) včetně tardivních forem dyskinez (TD), příznaků spojených s hyperprolaktinemií,³⁴ sekundárních negativních příznaků, apaticko-abulického syndromu či indukce deprese. Neexistují přesvědčivá data o významně vyšším výskytu nežádoucích účinků při léčbě depotními preparáty ve srovnání s perorálními formami.¹⁶ Přestože byl při léčbě depotními antipsychotiky zaznamenán zvýšený výskyt EPS a TD ve srovnání s léčbou perorálními formami,³⁵ výsledky metaanalýzy srovnávacích studií účinku API ukazují podobnou frekvenci jejich výskytu při užívání depotních i perorálních forem.³⁶ V metaanalýze Leuchtové¹⁹ nebyl rozdíl mezi oběma skupinami antipsychotik v přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Zvýšené riziko výskytu pohybových poruch bylo zaznamenáno u depotního flufenazinu.³⁴ Ke snížení rizika rozvoje závažnějších a dlouhodobých vedlejších nežádoucích účinků je proto vhodné zejména u depotních API podat před začátkem léčby tzv. testovací dávku. Lze tak ověřit nejen zvýšenou citlivost nemocného k rozvoji extrapyramidových příznaků, ale také případnou citlivost nemocného na olejový roztok. Při aplikaci všech depotních forem API může dojít k akutním nebo chronickým reakcím v místě vpichu, zejména při aplikaci vysoké dávky nebo většího objemu preparátu.³⁷ Při dlouhodobé léčbě depotními preparáty jsou v ustáleném stavu plazmatické hladiny antipsychotika výrazně vyšší a použití testovací dávky tak umožňuje ověřit tolerabilitu jen jednorázově podané a malé dávky antipsychotika.³⁸ Testovací dávky depotních API jsou v tab. 3. U depotních preparátů antipsychotik druhé generace (AP2) není aplikace testovací dávky vzhledem k jejich nízkému potenciálu k rozvoji EPS a nealergennímu charakteru vodního vehikula nutná.

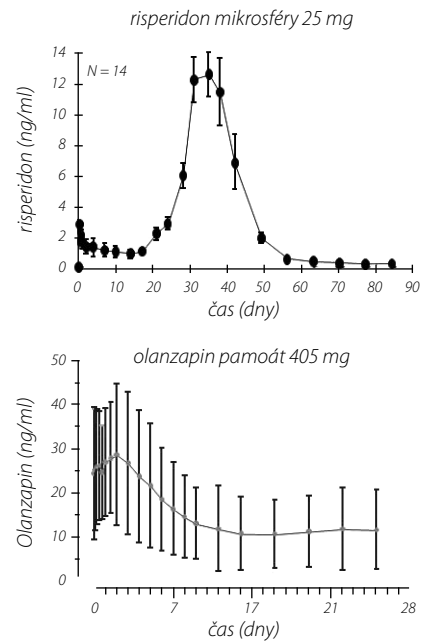
OLANZAPIN S DLOUHODOBÝM ÚČINKEM

Olanzapin je dibenzodiazepinové antipsychotikum ze skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA), které je v tabletové formě dostupné od roku 1996. Vysoká účinnost a celková úspěšnost olanzapinu v léčbě schizofrenie je podložena důkazy z metaanalýz^{41,42} i velkých nezávislých observačních studií.^{43,44} Receptorový profil olanzapinu znamená nízký potenciál k indukci extrapyramidových nežádoucích účinků. Z vedlejších nežádoucích účinků je při užívání olanzapinu zvýšené riziko nárůstu hmotnosti a výskytu metabolických příznaků, nízké riziko rozvoje ortostatické hypotenze, ospalosti, sedace a pouze přechodné elevace hladiny prolaktinu. V klinickém užití je vedle tabletové a rychle rozpustné formy také krátkodobě působící intramuskulární forma olanzapinu. Indikace olanzapinu byla vedle léčby schizofrenie rozšířena na terapii mánie v rámci bipolární poruchy a prevenci recidiv u pacientů s bipolární poruchou, u kterých byla léčba manické epizody olanzapinem účinná.

Dlouhodobě působící olanzapin pamoát monohydrát má formu krystalické soli složené z olanzapinu a kyseliny pamoové. Sůl olanzapin pamoátu se po injekční aplikaci do svalu pomalu (po dobu více než 4 týdnů) rozpouští na obě komponenty, „čistý“ olanzapin a farmakologicky neaktivní kyselinu pamoovou, které se dostávají do krev-

ního oběhu. Vzhledem k rychlému vzestupu plazmatických hladin po jednorázové aplikaci olanzapin pamoátu není třeba podávat antipsychotikum v perorální formě na začátku léčby (obr. 3). Poločas eliminace depotního preparátu je 30 dnů. U tabletové formy je to 30 hodin. Absorpce a eliminace je dokončena za šest až osm měsíců po poslední injekci. Farmakokinetika různých dávek olanzapin pamoátu byla sledována v otevřené studii s 282 pacienty.⁴⁵ K dosažení stabilní plazmatické koncentrace (steady-state) došlo po 3 měsících podávání. Ukazuje se, že k dosažení stabilní plazmatické koncentrace je ve většině případů třeba aplikovat 3–5 injekcí. Četnost relapsů onemocnění byla vyšší v období aplikace několika prvních injekcí u pacientů s nižšími dávkami olanzapin pamoátu odpovídajícími 10–15 mg tabletové formy.⁴⁶ Z tohoto důvodu výrobce doporučuje v prvních dvou měsících používat vyšší „nasyčovací“ dávku (tab. 6).

S olanzapin pamoátem byly provedeny dvě randomizované kontrolované a několik otevřených studií. V osmítýdenní dvojité slepé placebem kontrolované studii⁴⁷ byla nemocným v akutní fázi schizofrenního onemocnění (n = 404) přiřazena léčba olanzapin pamoátem 405 mg v intervalu 4 týdnů, 300 mg nebo 210 mg po 2 týdnech nebo placebo každé 2 týdny. Léčba všemi dávkami účinné látky byla na konci studie významně účinnější než léčba placebem v poklesu celkového skóru PANSS (Positive and Negative Symptom Scale). U pacientů užívajících 405 mg/4 týdny a 300 mg/2 týdny bylo významné zlepšení patrné již třetí den léčby. Na konci prvního týdne léčby bylo zaznamenáno ve srovnání s placebem významné zlepšení klinického stavu u nemocných léčených všemi dávkami olanzapin pamoátu.⁴⁷ Dvojité slepá studie kontrolovaná olanzapinem v perorální formě trvala 24 týdnů.⁴⁶ Zařazení byli stabilizovaní nemocní, kterým byl předtím podáván olanzapin perorálně po dobu 4–8 týdnů. Pacienti byli rozděleni do skupin užívajících depotní olanzapin ve fixní dávce 150 a 300 mg/2 týdny, 400 mg/4 týdny a 45 mg/4 týdny nebo nadále olanzapin v tabletách (ve flexibilních dávkách 10–20 mg pro die). Skupiny se mezi sebou významně



Graf 2. Plazmatické koncentrace po jednorázovém podání risperidonu mikrosfér a olanzapin pamoátu

nelišily ve výskytu exacerbací schizofrenního onemocnění (93 % bez exacerbace u tabletové formy oproti 84 %, 90 % a 95 % u depotní formy ve stoupající dávce).⁴⁶

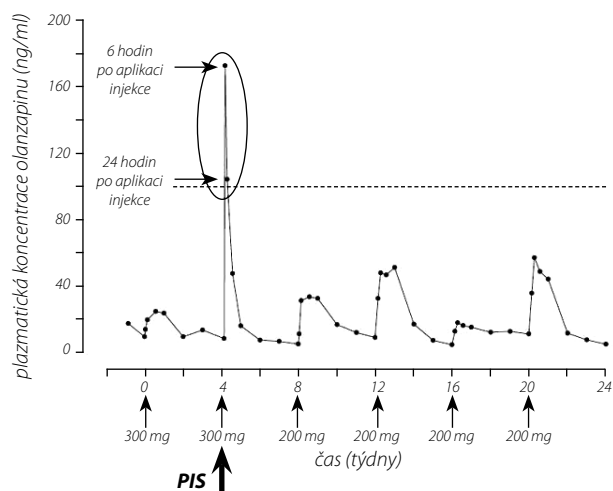
V otevřené studii (n = 931) byla perorální suplementace olanzapinem (v průměrné dávce 10,8 mg/den) použita pouze u 21 % pacientů na přechodnou dobu (medián = 31 dní). Jednalo se především o nemocné s větší závažností onemocnění a nižší počáteční dávkou depotního olanzapinu.⁴⁸

Vedlejší nežádoucí účinky depotního olanzapinu jsou podobné jako u perorální formy. Ve 24týdenní studii⁴⁶ byly nejčastějšími nežádoucími účinky nárůst hmotnosti (7,2 % u depotní vs. 7,5 % u perorální formy), nespavost (7,2 % vs. 4,0 %), nazofaryngitida (4,3 % u obou forem), úzkost (4,8 % vs. 2,8 %) a ospalost (3,8 % vs. 2,8 %). Ve skupině nemocných s „vysokou“ dávkou depotního olanzapinu (300 mg/2 týdny; odpovídá 20 mg denně perorální

Tab. 3. Antipsychotika s dlouhodobým účinkem dostupná v České republice

Firemní označení přípravku (účinná látka)	Testovací dávka (mg)	Maximální koncentrace (dny)	Biologický poločas (dny)	Stabilní plazmatická koncentrace (měsíce)	Obvyklá jednorázová dávka (mg)	Dávkové rozmezí (mg/týden)	Interval dávkování (týdny)	*** Dávkový ekvivalent ke chlorpromazinu 100 mg p. o./den (mg/týden) [rozpětí dávek]
HALOPERIDOL DECANOAT-RICHTER (haloperidol dekanóat)	25*	7	21	2–3	25–150	12,5–75	2–4	15 [5–25]
CISORDINOL DEPOT (zuklopentixol dekanóat)	100	7	14	2	100–400	100–600	2–4	100 [40–100]
FLUANXOL DEPOT (flupentixol dekanóat)	20	3–7	17	2	20–80	10–400	2–4	10 [8–20]
MODITEN DEPOT (flufenazin dekanóat)	12,5	1	7–14	2	12,5–75	6,25–50	2–5	5–10 [1–12,5]
RISPERDAL CONSTA (risperidon mikrosféry)	není doporučena	28	4–6	2	25–50	12,5–25	2	12,5
ZYPADHERA** (olanzapin pamoát)	není doporučena	2–4	14–28****	2–3	150–300	75–150	2–4	není stanoven

*testovací dávka není určena výrobcem preparátu; **uvedení na trh v ČR bylo původně plánováno v roce 2011; ***podle Bazire39; ****podle SPC40 je biologický poločas 30 dnů



Graf 3. Plazmatické koncentrace olanzapinu při projevech postinjekčního syndromu (podle McDonella⁵¹)

formy) byl zjištěn vyšší nárůst hmotnosti, elevace hladiny prolaktinu a triglyceridů oproti dávkám nižším odpovídajícím dávce olanzapinu 10–15 mg denně. U dvou nemocných se objevila sedace a delirium v důsledku předávkování olanzapinem zřejmě při intravaskulární injekci. Lokální reakce v místě vpichu se objevila ve 3 % případů (n = 30). Souhrnně ve studiích s olanzapin pamoátem byla hlášeným nežádoucím účinkem častějším než placebo sedace.

U 0,07 % injekcí a 1,4 % pacientů v dlouhodobé studii se vyskytly známky tzv. postinjekčního syndromu (PIS; v zahraniční literatuře se můžeme setkat se zkratkou PDSS – postinjection delirium/sedation syndrome). Příznaky odpovídaly předávkování olanzapinem. Byla přítomna sedace od mírné formy až po kóma a/nebo delirium, které zahrnovalo zmatenost, dezorientaci, agitovanost, úzkost a kognitivní změny. Vyskytly se též extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agresivita, závrať, slabost, hypertenze a křeče. V 80 % případů se potíže rozvinuly v první hodině po aplikaci injekce, zřídka 1–3 hodiny a vzácně po 3 hodinách od podání. Reakci nelze predikovat. Nejsou zatím známy charakteristiky „rizikového“ pacienta. Potenciálními faktory predisponujícími k PIS mohou být vyšší dávka (větší objem), vyšší věk a nižší BMI (Body Mass Index).⁴⁹ V žádném případě PIS nedošlo k bezprostřednímu ohrožení života. K úplnému zotavení z PIS dochází po 1,5 až 72 hodinách⁵⁰ a dvě třetiny pacientů po prodělaném PIS pokračovaly v léčbě depotním olanzapinem.⁴⁹ Mechanismus vzniku PIS není jasný. Nález vysokých plazmatických koncentrací olanzapinu u nemocných s PIS (obr. 4) vede k úvahám o možnosti náhodného proniknutí olanzapinu do krve při aplikaci, např. poraněním cévy jehlou. Vyšší rozpustnost olanzapinu pamoátu v krvi než ve svalu může způsobit prudkou elevaci hladin s klinickými známkami intoxikace olanzapinem.⁵¹ V souvislosti s výskytem PIS je na základě doporučení EMA nutné dodržovat některá opatření (tab. 4). Dávkování olanzapin pamoátu je uvedeno v tab. 5 a 6. Výhody a omezení olanzapin pamoátu shrnuje tab. 7. V tab. 8 jsou porovnány základní charakteristiky nových AP2 s dlouhodobým účinkem.

Olanzapin pamoát je určen pro udržovací léčbu schizofrenie u dospělých pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem. Slouží k prevenci relapsů u nemocných s exacerbacemi psychózy při snížené

Tab. 4. Opatření při podávání depotního olanzapinu z důvodu rizika postinjekčního syndromu (PIS) (podle EMA⁵², SPC⁴⁰)*

- Aplikovat injekci hluboko intramuskulárně do gluteálního svalu vyškoleným zdravotnickým pracovníkem na pracovišti s možností sledování nemocného a dostupností lékařské péče pro případ předávkování olanzapinem.
- Poučit pacienta o riziku PIS a nutnosti sledování po aplikaci injekce.
- Před aplikací se ujistit, že pacient nebude cestovat zpět do místa určení sám.
- Sledovat nemocného 3 hodiny po podání injekce vyškoleným pracovníkem pro zjištění případných známek předávkování olanzapinem.
- Potvrdit, že pacient je bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky předávkování olanzapinem; v opačném případě zajistit monitorování a lékařský dohled do doby odeznění příznaků předávkování.
- Poučit pacienta, aby po zbytek dne sledoval případné známky předávkování odpovídající postinjekčnímu syndromu a byl schopen si zajistit pomoc v případě nutnosti; neměl by řídit motorová vozidla a obsluhovat nebezpečné stroje.

Výrobce preparátu Zypadhera – Eli Lilly ČR, s. r. o., informoval o riziku PIS a uvedlých opatřeních lékaře dopisem.

adherenci k léčbě. Nutnost předchozí stabilizace při léčbě perorální formou olanzapinu je přímo uvedena v SPC. Vzhledem k uvedeným omezením a opatřením (tab. 4) bude nutná podrobná edukace nemocného a rodiny, nejlépe za pomoci předtištěných materiálů. Interval předepsaný pro observaci po aplikaci injekce nemusí být jen nevýhodou. Lze jej využít pro psychoedukaci a další terapeutické programy, jejichž realizace bude vyžadovat vhodné prostory a přizpůsobení časového harmonogramu. Podávání olanzapin pamoátu proto zřejmě bude soustředěno zejména do specializovaných poraden a denních stacionářů při lůžkových zařízeních či „depotních“ ambulantních center. V případě vzácného výskytu PIS je třeba zajistit observaci nemocného do odeznění příznaků. Při předpokladu, že se jedná o intoxikaci olanzapinem, je tedy vhodná hospitalizace na lůžku interního oddělení či krátké sledování na „emergency“ (postup dle místně příslušných zvyklostí a organizační struktury). Ve většině případů PIS probíhalo pouze sledování a symptomatická léčba intoxikace.

ZÁVĚR

Léčba antipsychotikem s dlouhodobým účinkem v injekční formě umožňuje lepší kontrolu nad užitím léku a včasné odhalení nonadherence, pokud se pacient nedostaví k aplikaci preparátu. Donedávna jsme měli k dispozici pouze depotní formy AP1. Výsledek léčby byl často negativně ovlivněn výskytem nežádoucích účinků. Možnost využití preparátů s dlouhodobým účinkem o AP2 nám umožňuje zlepšit celkovou úspěšnost léčby nemocných schizofrenií. Olanzapin je po risperidonu dalším AP2, které bude v ČR dostupné ve formě dlouhodobě působících injekcí. Klinická účinnost olanzapin pamoátu byla prokázána v akutní i udržovací léčbě schizofrenie.^{46,47} Profil vedlejších nežádoucích účinků odpovídá perorální formě olanzapinu. Jistým omezením je nutnost monitorování stavu pacienta několik hodin po aplikaci injekce. Přesto převažuje přínos v možnosti podávání vysoce účinného antipsychotika druhé generace v depotní formě v intervalu 4 týdnů. Možnosti dlouhodobé udržovací léčby antipsychotiky tak dostávají opět nový rozměr.

Tab. 5. **Odpovídající dávky depotního olanzapinu a tabletové formy při stabilní plazmatické koncentraci (podle Eli Lilly and Company⁵⁵ a Citrome⁴⁹)**

Dávka perorálního olanzapinu	Dávka olanzapin pamoátu v intervalu 2 týdnů	Dávka olanzapin pamoátu v intervalu 4 týdnů
10 mg/den	150 mg (objem 1,0 ml)	300 mg (objem 2,0 ml)
15 mg/den	210 mg (objem 1,4 ml)	405 mg (objem 2,7 ml)
20 mg/den	300 mg (objem 2,0 ml)	---

Tab. 6. **Doporučené dávkovací schéma depotního olanzapinu ve srovnání s odpovídající dávkou tabletové formy – počáteční dávka (2 měsíce) a udržovací dávka (podle Eli Lilly and Company⁵³ a Citrome⁴⁹)**

Dávka perorálního olanzapinu	Počáteční dávka olanzapin pamoátu	Udržovací dávka olanzapin pamoátu po 2 měsících léčby
10 mg/den	210 mg / 2 týdny nebo 405 mg / 4 týdny	150 mg / 2 týdny nebo 300 mg / 4 týdny
15 mg/den	300 mg / 2 týdny	210 mg / 2 týdny nebo 405 mg / 4 týdny
20 mg/den	300 mg / 2 týdny	300 mg / 2 týdny

Tab. 7. **Výhody a nevýhody olanzapin pamoátu**

Pozitivní přínos	Rizika/nevýhody/omezení
Účinnost v akutní léčbě schizofrenie (již v 1. týdnu)	Nutnost předchozí stabilizace na olanzapinu tbl.*
Účinnost v udržovací léčbě schizofrenie	Cena
Molekula s prokázanou vyšší účinností ve srovnání s AP1 a některými AP2 dle metaanalýz	Postinjekční syndrom a nutnost monitorování po aplikaci injekce
Nežádoucí účinky odpovídají perorálnímu olanzapinu (↓ EPS, ↓ prolaktin)	Nežádoucí účinky odpovídají perorálnímu olanzapinu (↑ hmotnost a metabolické příznaky)
Není nutná suplementace perorálním antipsychotikem v začátku léčby	
Možnost podávání v intervalu 4 týdnů	
Není nutné uchovávat v chladicím zařízení	

*Ve studiích byla prokázána účinnost olanzapin pamoátu v akutní fázi, nutnost předchozí stabilizace p. o. formou olanzapinu je uvedena v SPC

Tab. 8. **Porovnání základních charakteristik antipsychotik druhé generace s dlouhodobým účinkem (podle Citrome⁵⁴)**

Charakteristika	Olanzapin pamoát	Risperidon mikrosféry	Paliperidon palmitát
Účinná látka	olanzapin	risperidon a 9-OH-risperidon	9-OH-risperidon
Dávkovací síly	210, 300 a 405 mg	25, 37,5 a 50 mg	39, 78, 117, 156 a 234 mg
Místo aplikace	GS	GS nebo DS	GS nebo DS
Jehla G (gauge)	19 G	21 G (DS) 20 G (GS)	22 G (DS, hmotnost ≥ 90 kg); 23 G (DS, hmotnost < 90 kg); 22 G (GS)
Interval podání	2 nebo 4 týdny	2 týdny	4 týdny
Počáteční dávka	více možností (viz tab. 6)	25 mg	234 mg 1. den, 156 mg za 1 týden (obojí při aplikaci do deltového svalu)
Udržovací dávka	více možností (viz tab. 6)	25 mg (max. doporučená 50 mg)	117 mg (doporučené rozmezí 39–234 mg)
Potřeba perorální suplementace	NE	ANO (21 dnů)	NE
Potřeba chlazení	NE	ANO	NE
Doporučení observace po aplikaci	ANO (3 hodiny)	NE	NE

GS – gluteální sval, DS – deltový sval

LITERATURA

- Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 106–113.
- Švestka J, Bitter I. Nonadherence to antipsychotic treatment in patients with schizophrenic disorders. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28 (Suppl. 1): 95–116.
- Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF et al. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1542–1550.
- Fleischacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 10–13.
- Van Putten, T, May PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1036–1039.
- de Haan L, Nimwegen L, Amelvoort T, Dingemans P, Linszen D. Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 125–128.
- Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. Attitudes toward antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 717–724.
- Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact of patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008; 161: 235–247.
- Denham J, Adamson L. The contribution of fluphenazine enanthate and decanoate in the prevention of readmission of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1971; 47: 420–430.
- Johnson DAW, Freeman HL. Long-acting tranquillizers. *Practitioner* 1972; 208: 395–400.
- Gottfries GC, Green L. Flupenthixol decanoate – in treatment of outpatients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1974; 225: 15–24.
- Johnson DAW. United Kingdom: neuroleptic relapse prevention. In: Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia (Kissling W, ed.): 45. Springer; 1991.
- Dencker SJ. Sweden: neuroleptic relapse prevention. In: Kissling W (ed). Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia: 24. Springer; 1991.

14. Fleischhacker WW, Meise U. Austria: the current status of maintenance treatment in schizophrenia. In: Kissling W, ed. *Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia*: 13. Springer; 1991.
15. Johnson DAW. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 7–12.
16. Barnes TRE, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 37–42.
17. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 842–851.
18. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J et al. A Prospective Study Comparing the Long-term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7: 23–31.
19. Leucht C, Heres S, Kane JM et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.
20. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 603–609.
21. Švestka J et al. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Praha: Grada Publishing; 1995: 252.
22. Chue P. Risperidone long-acting injection. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3: 435–436.
23. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing guidelines*. 10th ed. London: Informa Healthcare; 2009: 524.
24. Quitkin F, Rifkin A, Kane J, Ramos-Lorenzi JR, Klein DF. Long-acting oral drugs vs. injectable antipsychotic drugs in schizophrenia: a one year double-blind comparison in multi episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 889–892.
25. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak DM, Ramos-Lorenzi JR. Fluphenazine versus placebo in patients with remitted, acute first episodes of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 70–73.
26. Johnson DAW. Observations on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 13–21.
27. Crow TJ, McMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 120–127.
28. Emsley R, Medori R, Koen L et al. Long-acting injectable risperidone in the treatment of subjects with recent-onset psychosis. *J Clin Psychopharm* 2008; 28: 210–213.
29. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC et al. Long-acting injectable risperidone vs. continuing on oral atypical antipsychotic for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcomes. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1397–1406.
30. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 63–67.
31. Švestka J. Antipsychotika. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání. Praha: Tigis; 2004: 696–708.
32. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 13–19.
33. Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 9–14.
34. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotic medication in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry* 2009; 195 (Suppl. 52): 20–28.
35. Barnes TR, Curson DA. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1994; 10: 464–479.
36. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290–299.
37. Hay J. Complications at site of injection of depot neuroleptics. *Br Med J* 1995; 311: 421.
38. Ereshefsky L, Saklad SR, Jann MW et al. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 50–59.
39. Bazire S. *Psychotropic drug directory* 2009. HealthComm UK Ltd. 2009: 201.
40. SPC. Souhrn údajů o přípravku. Zypadhera (2010).
41. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 152–163.
42. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD006654.
43. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
44. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–1097.
45. Kurtz D, Bergstrom R, McDonnell DP, Mitchell M. Pharmacokinetics (PK) of multiple doses of olanzapine long acting injection (OLAI), an intramuscular (IM) depot formulation of olanzapine (OLZ), in stabilized patients with schizophrenia (abstract). *Biol Psychiatry* 2008; 63: 288S.
46. Kane JM, Detke HC, Naber D 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.
47. Lauriello J, Lambert T, Andersen S et al. An 8-week, double blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 790–799.
48. Ascher-Svanum H, Peng X, Montgomery W et al. Assessing the infrequent oral supplementation of olanzapine long-acting injection in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2010, doi:10.1016/j.eurpsy.2010.03.015.
49. Citrome L. Olanzapine pamoate: a stick in time? A review of the efficacy and safety profile of a new depot formulation of a second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 140–150.
50. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 43.
51. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 45.
52. European Medicines Agency. Annex: Conditions or Restrictions with Regard to the Safe and Effective Use of Medicinal Product to be Implemented by the Member States, 2008. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2008/2008111950550/anx_50550_en.pdf. Accessed September 2009.
53. Eli Lilly and Company. Zyprexa Olanzapine Pamoate (OP) Depot, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee Briefing Document, 3 January 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4338b1-03-Lilly.pdf>. Accessed September 2009.
54. Citrome L. Patient perspectives in the development and use of long-acting antipsychotics in schizophrenia: focus on olanzapine longacting injection. *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 345–355.