

AZ OLANZAPIN ÚJ GYÓGYSZERFORMÁI AZ AKUT AGITÁCIÓ KEZELÉSÉBEN

Bartkó György

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház I. Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztálya

Érkezett: 2006. nov. 19. Elfogadva: 2006. nov. 30.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az agitáció gyakran fordul elő a szkizofrénia akut szakaszában és a bipoláris zavar mániás epizódjában, súlyos formája predispozíciót jelent az agresszív és violens viselkedés kialakulásához. Az akut pszichotikus agitáció farmakoterápiájában az antipszichotikumok és az ezekkel a szerekkel kombinációban is alkalmazható benzodiazepinek játsszák a fő szerepet. Az agitáció kezelése során a fenti szerek per os adását részítjük előnyben, de az antipszichotikumok parenterális alkalmazása a gyors hatáskezdet elérése és a tünetek mielőbbi csökkentése érdekében olykor elkerülhetetlen. Nemrégiben csak a hagyományos antipszichotikumok és benzodiazepinek intramuscularis formái álltak a rendelkezésünkre. Az im. olanzapin injekciót az atípusos antipszichotikumok csoportjából az elsők között vették be a klinikai gyakorlatba. Az im. olanzapin hatásosságát szkizofrén, mániás epizódú bipoláris és Alzheimer illetve vascularis demenciában szenvedő betegek agitációjának csökkentésében négy randomizált, kontrollált és duplával vizsgálat igazolta. Az im. olanzapint gyorsabb hatáskezdet és kedvezőbb mellékhatás-profil jellemezte, mint az im. haloperidolt. A klinikai tapasztalatok és egy naturalisztikus vizsgálat eredményei alapján feltételezhető, hogy az im. olanzapin a mindennapi klinikai gyakorlatban, súlyos agitációban is eredményesen és biztonságosan alkalmazható. Az agitáció csökkenésével az im. olanzapinról a szer per os formájára történő váltás problémamentes volt. Az olanzapin szájban diszpergálódó formája gyorsan csökkentette az akut szkizofrén betegek pszichopatológiai tüneteit és javította a kezeléssel kapcsolatos együttműködést, beállítódást illetve viselkedést. Ez az új gyógyszerforma alternatív terápiát jelenthet az akut és a kezeléssel nem megfelelően együttműködő betegek számára. Számos bizo-

nyíték utal arra, hogy az olanzapin két új gyógyszerformáját az akut pszichotikus agitáció kezelésében elsőként választható szerek közé lenne indokolt sorolni.

KULCSSZAVAK: olanzapin, intramuscularis, szájban diszpergálódó tableta, agitáció, pszichózis

NEW FORMULATIONS OF OLANZAPINE IN THE TREATMENT OF ACUTE AGITATION

Agitation is common in patients with acute schizophrenia or bipolar mania, and when severe can result in aggressive or violent behaviour. Pharmacotherapy for acute psychotic agitation includes the use of antipsychotic and benzodiazepine drugs, either alone or in combination. Although oral treatment is preferred, options in the pharmacotherapy of acute agitation include the parenteral administration of antipsychotics in order to facilitate onset of drug action and quickly alleviate symptoms. Until recently only conventional antipsychotic and benzodiazepine drugs were available as intramuscular injections. Olanzapine has been one of the first atypical antipsychotics available for im administration. Four randomized placebo and comparator controlled, double-blind clinical trials have demonstrated the efficacy of olanzapine in reducing acute agitation in patients with schizophrenia, bipolar mania and Alzheimer and vascular dementia. Evidence from these clinical trials has shown that IM olanzapine associated with faster onset of action and more favorable profile of adverse events, than monotherapy with IM haloperidol. Current clinical experience and one naturalistic study with intramuscular olanzapine suggest that it is efficacious and can be safely used in „real world” patients with severe agitation. Intramuscular olanzapine have shown ease of transition to same agent oral therapy once the acute agitation

has diminished. The orally disintegrating tablet formulation of olanzapine was effective rapidly reducing psychopathology, while improving medication compliance, attitudes and behaviours. This new formulation of olanzapine may offer an alternative strategy in the treatment of acutely ill,

noncompliant schizophrenic patients. Evidence suggests that the new formulations of olanzapine should be among the first-line choices in the treatment of agitation in acute psychosis.

KEYWORDS: olanzapine, intramuscular, orally disintegrating tablet, agitation, psychosis

Az agitáció és kezelése akut pszichózisokban

Az akut pszichózis tünettani diagnózis, amelynek hátterében egymástól etiopatogenezisükben és kimenetelükben is jelentősen eltérő betegségek állnak. A pszichotikus tünetek súlyossága jelentős időbeni változékonyságot mutathat. A kórkép lefolyása során intenzitásában változó mértékű agitáció léphet fel, mely szervezetlen és gyakran célszerűtlen, felgyorsult pszichomotoros aktivitással, ingerlékenységgel valamint a külső és belső ingerekre adott fokozott válaszkészséggel jár. Az agitáció szindrómája több pszichiátriai kórképben, így szkizofréniában, bipoláris zavar mániás fázisában valamint demenciához társuló pszichózisban és viselkedészavarban is kialakulhat. Az agitáció gyakran a pszichiátriai betegség első jele. A pszichotikus agitáció súlyos formája predispozíciót jelent az auto-és heteroagresszív magatartás, a kifejezetten violens viselkedés kialakulásához. A súlyos agitáció a sürgősségi pszichiátriai ellátás körébe tartozik és többnyire pszichiátriai osztályon történő kezelést tesz szükségessé. A veszélyeztető magatartású betegnél korlátozó és kényszer-jellegű intézkedések átmeneti alkalmazása olykor elkerülhetetlen. Az akut pszichotikus agitáció ellátásában fontos szempont a gyors kezelés-bevétel, a tünetek mielőbbi csökkentése, hogy megakadályozzuk a veszélyeztető magatartás kialakulását illetve megelőzzük az ezzel kapcsolatos ártalmakat (szomatikus és pszichés traumák, anyagi kár) (1).

A kezelés helyének kiválasztásában elsődleges szempont, hogy beteg nyugodt és biztonságos környezetbe kerüljön, amely a lehető legkisebb korlátozással járjon számára és a szükséges kezelés alkalmazásának feltételei biztosítottak legyenek. Ha a betegnek nincs közvetlen veszélyeztető tünete, akkor fel kell számára ajánlani az önkéntességen alapuló medikációt. Ez jelenti a legkisebb rizikót a veszélyeztető magatartás súlyos negatív következményeinek kialakulása szempontjából. Amennyiben a beteg ehhez beleegyezését adja, akkor a per

os antipszichotikus kezelés megkezdhető. Együttműködési problémák esetén az antipszichotikum oldat illetve szájban gyorsan oldódó tablettá formájában történő alkalmazása jelentős előnnyel járhat. Súlyos agitációban, közvetlen veszélyeztető tünet és/vagy a gyógyszeres kezelés teljes elutasítása esetén parenterális antipszichotikus kezelés bevezetése szükséges. Nemrégiben még csak az első generációs antipszichotikumok (haloperidol, zuclopentixol-acetát stb.) injekciós formái álltak rendelkezésünkre a súlyos pszichotikus agitáció kezelésében. A fenti szerek antipszichotikus hatásosságát több évtizedes tapasztalat igazolta, és a magasabb dózisaik mellett jelentkező szedatív hatás kedvező lehet az akut agitáció kezelésében, de a túlszedálás lehetősége számos veszélyt is jelent. A hagyományos antipszichotikumok jól ismert mellékhatásai (extrapyramidalis tünetek, hipotenzió, a neuroleptikus malignus szindróma kialakulásának rizikója) kedvezőtlenül befolyásolják ezen szerek alkalmazását. További hátrányt jelent, hogy az első generációs antipszichotikumok farmakokinetikáját kevéssé vizsgálták, a terápiával nem megfelelően együttműködők száma magas és az akut agitáció tüneteinek megszűnésekor valamelyik második generációs antipszichotikum per os adagolható formájára ajánlott váltani. A pszichotikus agitáció kezelésében szedatív és anxiolitikus hatásuk miatt gyakran alkalmaznak – monoterápiában vagy kombinációban – benzodiazepineket. A benzodiazepin készítmény az antipszichotikum hatását augmentálhatja és így az antipszichotikum dózisa csökkenthető. A leggyakrabban használt gyors hatású és/vagy magas potenciálú benzodiazepinek a lorazepam, clonazepam és a diazepam. A benzodiazepin kezelés rizikói közé tartozik a légzési depresszió és hosszú távú terápia esetén a dependencia kialakulása. A benzodiazepinek augmentálhatják más gyógyszerek és az alkohol szedatív hatását, így egyes esetekben alkalmazásuk veszélyekkel járhat (1,2).

A második generációs antipszichotikumok közül a clozapin volt az első, melynek intramuscu-

laris formáját a pszichiátriai betegek agresszív és agitált magatartásának kezelésében törzskönyvezték. Használatát azonban az agranulocitózis kialakulásának kockázata korlátozza (1). Hazánkban jelenleg a második generációs antipszichotikumok csoportjából a ziprasidon és az olanzapin intramuscularis formája van forgalomban.

Jelen közleményben az olanzapin két új gyógyszerformájával, az intramuscularis olanzapin injekcióval és a szájban diszpergálódó olanzapin tablettával végzett vizsgálatok irodalmát tekintjük át.

Az intramuscularis olanzapin injekció

Az olanzapin injekció hatásosságának és biztonságosságának kiértékelésére akut szkizofréniában két duplavak, randomizált vizsgálatot, bipoláris zavar mániás epizódjában valamint Alzheimer és vascularis demenciában egy-egy duplavak, randomizált vizsgálatot végeztek. A legtöbb vizsgálati személynél már egy injekció alkalmazása is terápiásan hatásosnak bizonyult.

A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (15-45 perc az im. injekció alkalmazása után) a gyors hatáskezdetet jelzi. Egy egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálatban az im. 5 mg-os olanzapin dózis után mért átlagos maximális plazmakoncentráció kb. ötször nagyobb volt, mint amit a per os 5 mg-os dózis adása után észleltek. Az intramuscularis alkalmazás után megfigyelt felezési idő az orális dózis után mérthez hasonló volt. A klinikai dózistartományban a farmakokinetika lineárisnak bizonyult. Egészséges önkéntesekben az olanzapin per os adása után az átlagos terminális eliminációs felezési idő 33 óra és az átlagos plazma clearance 26 l/óra volt. Az olanzapin farmakokinetikáját a dohányzás, a nem és az életkor kismértékben befolyásolta (3).

Olanzapin injekció alkalmazása szkizofréniában

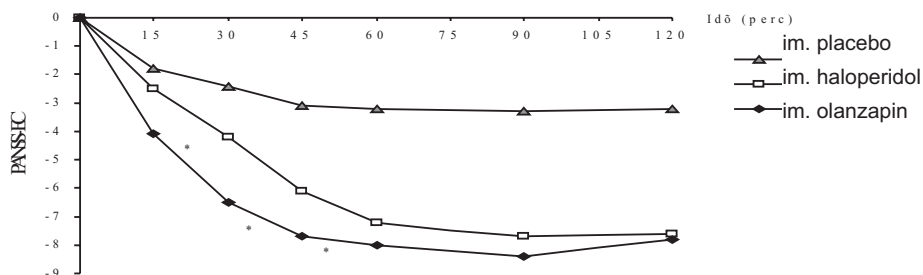
Breier és munkatársai (4) vizsgálatukba 270 szkizofrén beteget vontak be, a randomizáció 6 kezelési csoportba (olanzapin injekció 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg, placebo injekció, haloperidol injekció 7,5 mg) történt. A vizsgálat 24 órás időtartama alatt az injekciót maximum 3 alkalommal lehetett adni. A hatásosságot az első injekció után 2 órával, az adverz eseményeket 24 óra után értékelték ki.

Az aktív szerekekkel kezelt csoportjaiban az agitáció csökkenése szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban. A 2,5 mg-os olanzapin injekció kevésbé volt hatásos, mint a magasabb dózisúak és a haloperidol injekciók. Az olanzapinnal kezelt csoportokban a növekvő dózis mellett nagyobb hatásossági tendenciát észleltek. Az olanzapin injekció 5 mg-os, 7 mg-os és 10 mg-os dózisaira a hatás gyorsabban jelentkezett, mint a 2,5 mg-os dózissal. A fenti magasabb dózissal mellett az olanzapin injekció már 30 perc után statisztikailag felülmúlta a placebo hatásosságát. Az olanzapin injekcióval kezelt betegekben a leggyakoribb mellékhatás a hipotenzio volt. Két haloperidollal kezelt betegben alakult ki akut disztónia, kezelést igénylő parkinsonizmust egy olanzapin és hat haloperidol kezelésben részesülő betegben észleltek. Parkinsonizmus és akatízia két olanzapinnal és három haloperidollal kezelt betegben jelentkezett. Antikolinerg medikációban három haloperidollal és egy olanzapinnal kezelt beteg részesült.

Wright és munkatársai (5) vizsgálatukban 321 szkizofrén beteget randomizáltak három kezelési csoportba (olanzapin, haloperidol és placebo). A vizsgálatot a bevont betegek 91,6%-a fejezte be. Az olanzapin injekció egyszeri 10 mg-os dózisát 1-3 alkalommal alkalmazták a 24 órás vizsgálati időszakban. Az olanzapin és a haloperidol injekció szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az agitációt, mint a placebo. Az olanzapin kezelésben részesülő betegekben az injekció beadása után 15, 30 és 45 perccel – a haloperidollal kezelt betegekével összehasonlítva – szignifikánsan nagyobb javulást észleltek az agitáció tüneteiben (PANSS-Excited Component), ami a hatás gyorsabb kialakulását jelzi (1. ábra). Az olanzapint a betegek jobban tolerálták. Extrapyramidális tüneteket az olanzapinnal kezelt betegek 0,8%-ában, míg a haloperidollal kezelt 5,6%-ában észleltek. Az akut disztónia incidenciája a haloperidol kezelési csoportban 7% volt, míg az olanzapin csoportban egy betegben sem alakult ki a fenti mellékhatás. A haloperidollal kezelt 20,6%-a, az olanzapinnal kezelt 4,6%-a és a placebo injekciót kapók 3,7%-a részesült antikolinerg medikációban.

Az extrapyramidális tünetek és az akatízia kategorikus incidenciáját 24 órával az első injekció után a 2. ábra mutatja.

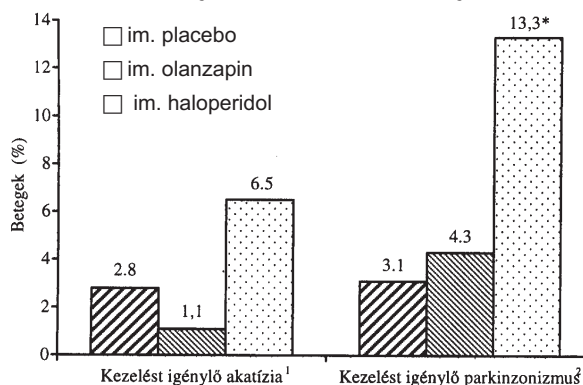
1. ábra. PANSS-EC* pontszámváltozásai a kiindulástól az első olanzapin, haloperidol vagy placebo injekció utáni 2. óráig (5)



* $p < 0.05$ olanzapin vs haloperidol
 $p < 0.01$ olanzapin vs placebo minden mérési pontban
 $p < 0.01$ haloperidol vs placebo minden mérési pontban, kivéve 15 min

* Az agitáció mérése a PANSS Excited Component (tenzió, kooperáció hiánya, ellenségesség, gyenge impulzuskontroll, izgatottság) használatával történt

2. ábra
 Az extrapiramidális tünetek kategorikus incidenciája 24 órával az első injekció után



1. Barnes Akatázia Skála összpontszám ≥ 2

2. Simpson-Angus Skála összpontszám < 3

* $p < 0.05$ vs olanzapin

Olanzapin injekció alkalmazása bipoláris zavarban

Meehan és mtsai (6) mániás és kevert típusú bipoláris zavarban végzett vizsgálatában a 10 mg olanzapin hatásosabbnak bizonyult az agitáció csökkentésében 2 órával az injekció beadása után, mint a lorazepam (2 mg) és a placebo. A 24 órás kezelés végpontján az olanzapin a placebonál hatásosabbnak bizonyult, de a lorazepam kezelés hatásossága statisztikailag nem különbözött az olanzapinétól és a placeboétól. Az adverz események frekvenciája tekintetében a kezelési csoportok között nem volt különbség.

Olanzapin injekció alkalmazása demenciában

Meehan és munkatársai (7) 272 Alzheimer és vascularis demenciában szenvedő beteg akut, agitált állapotában vizsgálták az olanzapin injekció (2,5 mg és 5 mg) hatásosságát összehasonlítva a lora-

zepam (1 mg) és placebo injekcióval. Az olanzapin mindkét dózisa és a lorazepam beadásuk után 2 órával hatásosabbnak bizonyultak, mint a placebo. Az injekció beadása után 24 órával az olanzapin mindkét dózisa és a lorazepam felülmúlta a placebo hatásosságát az agitáció (PANSS-EC) csökkentésében. Az olanzapint az idős és gyakran szomatikus kórképekben is szenvedő betegek jól tolerálták, súlyos adverz esemény nem fordult elő.

Az intramuscularis olanzapin hatására az agitáció gyors csökkenése direkt előnyt jelent a betegek részére. További indirekt előny származhat abból, hogy az ismételt intramuscularis olanzapin injekciók és a kiegészítésként parenterálisan alkalmazott benzodiazepin sem jelentettek fokozott rizikót a mellékhatások szempontjából. A fentiekben említett vizsgálatokban elemezték az olanzapin szedatív és nyugtató hatását. A betegek közül csupán 1 lorazepammal kezelt bipoláris beteg vált átmenetileg ébreszthetlenné. A „mély alvás vagy ébreszthetlenség” (Agitation–Calmness Evaluation Scale, ACES) előfordulása tekintetében nem volt különbség a kezelési csoportok között. A szedációt jelző mellékhatások incidenciájában nem volt szignifikáns különbség az olanzapinnal és a komparátorokkal kezelt betegcsoportok között. A különböző diagnózisú betegeket magába foglaló vizsgálatokban intramuscularis olanzapin kezelés hatására nem alakult ki nagyobb fokú szedáció, mint haloperidol vagy lorazepam mellett, és az olanzapinnal kezelték a szer nyugtató hatását inkább észlelték, mint a nem specifikus szedatív hatást (pl. nyugodtabbá váltak álmoság érzete nélkül) (8-10).

Wright és munkatársai (11) egy duplavak, követéses vizsgálatban 311 intramuscularis injekciós kezelésben részesülő beteg orális olanzapinra vagy haloperidolra történő átállítását értékelték ki.

A négy napos vizsgálatban kimutatták, hogy az injekciós kezelés során elért hatás fennmaradt a két gyógyszer per os formájára történő váltása után is. Az olanzapin kezelés során, ellentétben a haloperidol terápiával nem jelentkeztek olyan súlyos mellékhatások, mint a disztónia és az akatázia (12).

Az alkalmazási előírat szerint a 10 mg-os olanzapin injekció egyszeri adása ajánlott, mely a klinikai állapottól függően az első injekciót követő 2 óra után egy második 5-10 mg dózisu injekcióval megismételhető. További injekciók alkalmazása nem ajánlott, hacsak a beteg jelentős mértékben agitált állapota ezt szükségessé nem teszi. Az olanzapin maximális napi dózisa a 20 mg-ot nem haladhatja meg. Az injekciós kezelés időtartama 3 egymást követő nappal nem lehet hosszabb (1).

A fentiekben említett duplavak, kontrollált klinikai vizsgálatokba csak enyhe és mérsékelt fokú agitált betegeket vontak be, ami az eredmények általánosíthatóságát korlátozza (13).

Obszervációs vizsgálat az olanzapin injekcióval

San és munkatársai (14) naturalisztikus, multicentrikus, 24 órás obszervációs vizsgálatukba 92 szkizofréniában ill. más pszichotikus kórképekben vagy bipoláris mániában szenvedő beteget vontak be. A betegeket pszichiátriai sürgősségi részlegeken kezelték, többségükben akut, súlyosan agitált állapotúak voltak. A betegek 32,6%-a a vizsgálat indítása előtt per os antipszichotikus kezelésben részesült, 67,4%-a nem tartotta be a per os gyógyszeres kezelésre vonatkozó utasításokat. Minden beteg im. 10 mg olanzapin injekciót kapott, amely 2 óra elteltével egy alkalommal megismételhető volt. Az intramuscularis olanzapin alkalmazása után 2 órával szignifikáns csökkenést észleltek az agitációban (PANSS-EC), mely a vizsgálat során tovább folytatódott és 24 órás végpon-

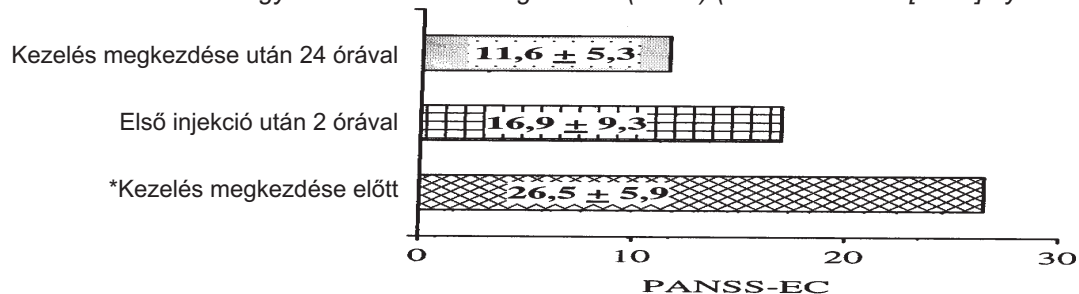
ton statisztikailag szignifikáns valamint klinikailag is jelentős javulást eredményezett (3. ábra). Kezelést igénylő mellékhatás miatt a vizsgálatot egyik betegnél sem kellett megszakítani. Akut disztónia vagy extrapiramidális tünetek a vizsgálat ideje alatt nem alakultak ki. A fenti adatok megerősítik a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatoknak az im. olanzapin hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó eredményeit és azok érvényességét kiterjesztik a mindennapi klinikai gyakorlatra és így a súlyosan agitált betegek-re is.

Az intramuscularis olanzapin alkalmazásakor – a fentiekben említett randomizált vizsgálatokban – a QTc intervallum változás nem volt nagyobb, mint haloperidol vagy placebo esetében (15).

A szájban diszpergálódó olanzapin tablettá

Az akut agitáció kezelésében a parenterális olanzapin kezelés alternatívája lehet a szer szájban gyorsan oldódó formája. A nyelvre helyezett tablettá átlagosan 15,8 mp alatt szétesik és a legtöbb emberben 2 percen belül teljesen eltűnik. A szájban diszpergálódó olanzapin tablettá bioekvivalens az olanzapin filmtablettával. A szájban gyorsan oldódó olanzapin bevétele utáni első órában több egészséges önkéntesben a hagyományos filmtablettát szedőkhöz képest némileg magasabb plazmakoncentrációkat mértek. A szájban diszpergálódó formát kapó egészséges önkéntesek közül többen a bevétel után 15 és 30 perccel mérhető olanzapin plazmakoncentrációt találtak a hagyományos tablettát szedőkével összehasonlítva. A gyorsabb gastrointestinalis felszívódás klinikai jelentőségét nem tudták igazolni, a szájban oldódó tablettá alkalmazásakor a hatáskezdet nem volt gyorsabb, mint a hagyományos tablettá mellett (16,17).

3. ábra. A PANSS-EC* pontszámok a vizsgálat kezdetén és im. olanzapin adása után 2 órával és a kezelés megkezdése után 24 órával egy naturalisztikus vizsgálatban (N=92) (San L és mtsai [2006] nyomán)



* Az agitáció mérése a PANSS Excited Component (tenzió, kooperáció hiánya, ellenségesség, gyenge impulzuskontroll, izgatottság) használatával történt

Az olanzapin szájbán diszpergálódó formáját egy 6 hetes, nyílt vizsgálatban tesztelték akut állapotú, kezeléssel nem megfelelően együttműködő szkizofrén és szkizoaffektív betegek körében. A gyógyszeres kezeléssel való együttműködés különböző aspektusainak mérésére több skálát (a nővér felmérése a gyógyszeres kezelés elfogadásának mértékéről, a gyógyszeres kezelést befolyásoló tényezők értékelése, a kezeléssel kapcsolatos együttműködést felmérő interjú) használtak. A pszichopatológia tünetek súlyosságában (PANSS összpontszám) már a kezelés első hetétől illetve azt követően is szignifikáns javulást észleltek. Hasonló mértékű javulást mutattak ki az agitáció csökkenése és a kezeléssel való együttműködés terén (4. ábra). A klinikai javulás és a compliance-t értékelő skálákon mért pontszámváltozások között szignifikáns pozitív korreláció volt valamennyi vizsgált időpontban. A szájbán oldódó olanzapin biztonságossági profilja megegyezett a hagyományos filmtablettáéval. A szájbán diszpergálódó olanzapin az antipszichotikus kezelés elfogadását megkönnyítheti így előnyösön alkalmazható akut állapotú, a kezeléssel nem megfelelően együttműködő betegekben (18).

Az olanzapin szájbán diszpergálódó formájának demenciával összefüggő pszichózisokban és viselkedészavarokban történő alkalmazásáról esettanulmányokban számoltak be. A készítményt olyan betegeknek adták, akik a hagyományos tablettát nem tudták vagy nem akarták lenyelni. A beszámolók azt jelzik, hogy a szájbán diszpergálódó tablettá kedvező terápiás alternatívát nyújt az

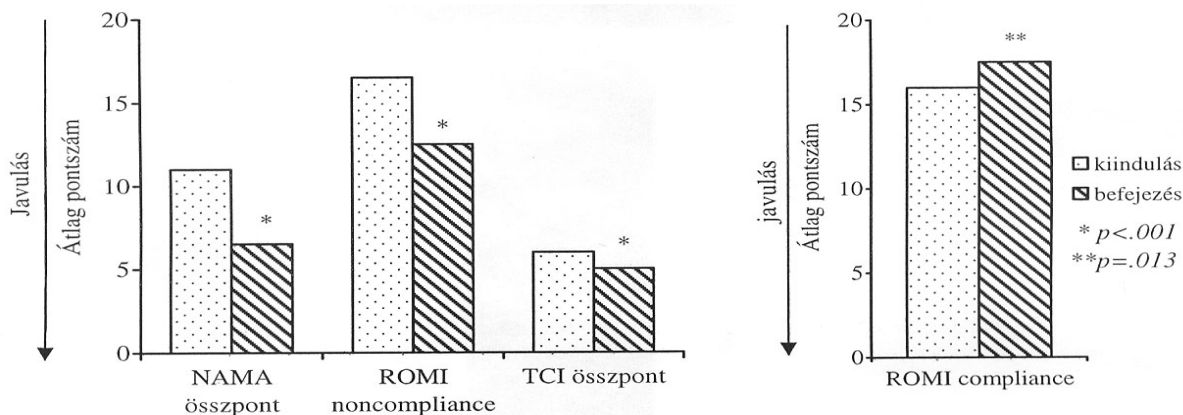
időszerű, antipszichotikus kezeléssel nem megfelelően együttműködő és/vagy nyelési nehézségekkel küzdő betegek terápiájában (19,20).

KÖVETKEZTETÉSEK

A hazai és nemzetközi szakmai ajánlások szerint a második generációs antipszichotikumok az akut pszichózisok kezelésében első választásként alkalmazható szereknek minősülnek. Sokáig az említett, új antipszichotikumok injekciós formái nem álltak rendelkezésünkre, így a súlyos pszichotikus agitáció parenterális kezelése a hagyományos antipszichotikumokra és az ezekkel kombinációban is alkalmazható benzodiazepinekre korlátozódott. Ma már egyre több bizonyíték utal arra, hogy a második generációs antipszichotikumok intramuscularis formái az első generációs szerekhez képest számos előnnyel rendelkeznek az akut pszichotikus agitáció kezelésében. Az intramuscularis olanzapin injekció hatásosságát és biztonságosságát akut szkizofrén kórképekben, bipoláris zavar mániás epizódjában és demenciában szenvedő betegek agitációjában több duplavak, randomizált és egy naturalisztikus, obszervációs vizsgálat igazolta. Az olanzapin injekcióval történő kezelést a haloperidoléhoz képest gyorsabb hatáskezdet, és kedvezőbb mellékhatás-profil jellemezte. További előny, hogy az akut agitált állapotban elkezdett im. olanzapin terápia, ugyanennek a szernek a per os formájával folytatható a pszichózis akut szakaszában, majd ennek lezajlása után ugyanilyen módon a relapszus prevenció is kivitelezhető. Ha az

4. ábra. Olanzapin szájbán diszpergálódó tablettá javította a szkizofrén betegek attitűd- és viselkedésbeli compliance-ét (n=85)

A compliance-t értékelő skálák pontszám változása 6 hét után



† NAMA = Nursing Assessment of Medication Acceptance

ROMI = Rating of Medication Influence

TCI = Treatment Compliance Interview

1. táblázat

Az intramuscularis olanzapin injekcióval végzett duplavak, randomizált, kontrollált vizsgálatok

| Diagnózis | Vizsgálat | N | Időtartam | Kezelési csoportok | Eredmények | Reszponderek aránya (%)* |
|----------------------------------|-----------------------|-----|-----------|--|---|---|
| Szkizofrénia | Breier és mtsai, 2002 | 270 | 24 óra | olz 2.5 mg olz 5.0 mg olz 7.5 mg olz 10.0 mg hal 7.5 mg placebo | 2 óra: olz 2.5 = pl olz 2.5 < olz 5-10, hal olz 5.0 > pl olz 7.5 > pl olz 10.0 > pl hal 7.5 > pl | 50.0 (olz 2.5) 62.6 (olz 5.0) 73.9 (olz 7.5) 80.4 (olz 10.0) 60.0 (hal 7.5) 20.0 (placebo) |
| | Wright és mtsai, 2001 | 285 | 24 óra | olz 10.0 mg hal 7.5 mg placebo | 2 óra, 24 óra: olz > pl hal > pl | 73.3 (olz 10.0) 69.0 (hal 7.5) 33.3 (placebo) |
| Bipoláris zavar mániás epizód | Meehan és mtsai, 2001 | 201 | 24 óra | olz 10.0 mg lor 2.0 mg placebo | 2 óra: olz > pl olz > lor 24 óra: olz > pl olz = lor; lor = pl | 80.6 (olz 10.0) 64.7 (lor 2.0) 44.0 (placebo) |
| Alzheimer és vascularis demencia | Meehan és mtsai, 2001 | 272 | 24 óra | olz 2.5 mg olz 5.0 mg lor 1.0 mg placebo | 2 óra, 24 óra: olz 2.5 > pl olz 5.0 > pl olz > pl | 63.4 (olz 2.5) 69.7 (olz 5.0) 70.6 (lor 1.0) 38.8 (placebo) |

* az injekció beadása után 2 órával

olz = olanzapin lor = lorazepam hal = haloperidol pl=placebo

agitáció súlyossága nem olyan mértékű, hogy azonnali parenterális kezelésre van szükség illetve a beteg együttműködési problémái és/vagy nyelési nehézségei ellenére hajlandóságot mutat a per os gyógyszeres kezelésre az injekció terápiás alternatívája lehet az olanzapin szájban diszpergálódó formája.. Ez megkönnyítheti az agitált állapotú és/vagy a kezeléssel nem megfelelően együttműködő beteg számára az antipszichotikus kezelés elfogadását, és így hosszú távon is kedvezőbb compliance valószínűsíthető. Az olanzapin mindkét új gyógyszerformájának eredményes és biztonságos alkalmazásáról demenciával összefüggő

pszichózisok és viselkedészavarok kezelésében is beszámoltak, de ez nem tartozik a szer jóváhagyott indikációi közé. A rendelkezésre álló adatok alapján az olanzapin mindkét új gyógyszerformáját az akut pszichotikus agitáció kezelésében elsőként választható szerek csoportjába lenne indokolt sorolni.

Levelezési cím:

Dr. Bartkó György

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, I. Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály
1204 Budapest, Köves u. 1.
E-mail: bartkogy@jahndelpest.hu

IRODALOM

- Mohr P, Pečeňák J, Švestka J, Swingler D, Treuer T: Treatment of acute agitation in psychotic disorders. *Neuroendocrinology Letters* 2005, 26(4)327-335
- Battaglia J: Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005, 65 (9):1207-1222
- Markowitz JS, DeVane GL, Malcolm RJ, Gefroh HA, Vang JS, Zhu HJ, Donovan JL: Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 2006, 46:164-171
- Breier A, Meehan K, Birkett M, David S, Ferchland I, Sutton V, Taylor CC, Palmer R, Dossenbach M, Kiesler G, Brook S, Wright P: A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:441-448
- Wright P, Birkett M, David SR, Meehan K, Ferchland I, Alaka KJ, Saunders JC, Krueger J, Bradley P, San L, Bernardo M, Reinstein M, Breier A: Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1149-1151
- Meehan K, Zhang F, David S, Tohen M, Janicak P, Small J, Koch K, Rizk R, Walker D, Tran P, Breier A: A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21:389-397
- Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM. Jr, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A: Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: A dou-

- ble-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26:494-504
8. Wagstaff AJ, Easton J, Scott LJ: Intramuscular olanzapine. *CNS Drugs* 2005, 19 (2):147-164
9. Wright P, Lindborg SR, Birkett M, Meehan K, Jones B, Alaka K, Ferchland-Howe I, Pickard A, Taylor CC, Roth J, Morris PLP, Breier A: Intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: Antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. *Can J Psychiatry* 2003, 48:716-721
10. Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P: Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med* 2003, 21:192-198
11. Wright P, Meehan K, Birkett M, Lindborg SR, Taylor CC, Morris P, Breier A: A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clin Ther.* 2003, 25:1420-1428
12. Battaglia J, Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ: A post hoc analysis of transitioning to oral treatment with olanzapine or haloperidol after 24-hour intramuscular treatment in acutely agitated adult patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2005, 27:1612-1618
13. Jones B, Taylor CC, Meehan K: The efficacy of a rapid-acting intramuscular formulation of olanzapine for positive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl2):22-24
14. San L, Arranz B, Querejeta I, Barrio S, De la Gándara J, Pérez V: A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic or schizophrenic patients. *European Psychiatry* 2006, 5:12-18
15. Lindborg SR, Beasley CM, Alaka K, Taylor C: Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Research* 2003, 119:113-123
16. Chue P, Jones B, Taylor CC, Dickson R: Dissolution profile, tolerability, and acceptability of the orally disintegrating olanzapine tablet in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002, 47:771-774
17. Reeves RR, Torres RA: Onset of action of orally disintegrating olanzapine versus conventional olanzapine. *South Med J* 2004, 97 (2):212
18. Kinon BJ, Hill AL, Kollack-Walker HL: Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2003, 6:97-102
19. Reeves RR, Torres RA: Orally disintegrating olanzapine for the treatment of psychotic and behavioral disturbances associated with dementia. *Southern Medical Journal* 2003, 96:699-701
20. Reeves RR, Wallace KD, Rogers-Jones C: Orally disintegrating olanzapine. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services* 2004, 42(5)

KÖVETKEZŐ KONGRESSZUSOK

X. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2007. október 4–6. Hotel Club Tihany

XI. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2008. október 1–3. Hotel Club Tihany

XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2009. október 5–7. Hotel Club Tihany

Érdeklődni lehet:

Gaszner Péternél (06-30-649-1381) és
Faludi Gábornál (SE KUT Pszichiátriai Klinikai Csoport, T/F: 355-8498)