

# Olanzapina ODT – dla kogo jest to alternatywa? Prosty przewodnik w pytaniach i odpowiedziach

Olanzapine ODT – who is this alternative for? A simple guide in questions and answers

Anna Antosik-Wójcińska

Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(2): 88-91

## Streszczenie

W artykule w prosty i przejrzysty sposób postarałam się odpowiedzieć na najczęstsze pytania dotyczące stosowania olanzapiny w formie tabletek rozpuszczających się w ustach (ODT). Pytania te często zadają mi lekarze praktycy z wieloletnim doświadczeniem w stosowaniu olanzapiny w formie tradycyjnych tabletek. Pokazuje to, że temat nie jest oczywisty i wymaga szerszego omówienia. W artykule odniosłam się również do drugiej, niezwykle istotnej kwestii: stosowania olanzapiny w leczeniu skojarzonym w celu uniknięcia niekorzystnych metabolicznych konsekwencji długoterminowych, które mogą pojawić się w toku monoterapii olanzapiną oraz do problemu lekooporności.

Olanzapina, neuroleptyk atypowy z grupy pochodnych tienobenzodiazepiny, wykazuje szczególne powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, α<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, M<sub>1</sub> i H<sub>1</sub>. Lek wpływa głównie na przekaźnictwo w obrębie szlaku mezo-limbicznego, w niewielki sposób oddziałując na szlak nigrostriatalny. Zaletami olanzapiny są skuteczność w zakresie oddziaływania zarówno na pozytywne, jak i negatywne objawy schizofrenii, przy równoczesnym minimalnym ryzyku wywołania niepożądanych działań pozapiramidowych. Lek ma również rejestrację w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz w zapobieganiu nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na terapię olanzapiną. Warto zauważyć, że znaczący odsetek zastosowań olanzapiny to jednak zastosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi, głównie w leczeniu depresji lekoopornej, zaburzeń osobowości, zaburzeń zachowania u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów z otępieniem.

Z uwagi na to, że mamy do czynienia z lekiem tak często stosowanym, zdecydowanie warto jest rozumieć różnice w stosowaniu olanzapiny w formie klasycznych tabletek i w formie ODT.

**Słowa kluczowe:** olanzapina, ODT, tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej, lekooporność.

## Abstract

In this article, I tried to answer the most common questions regarding the use of olanzapine in the form of orodispersible tablets (ODT) in a most simple and clear way. These questions are often asked by medical practitioners with many years of experience in using olanzapine in the form of traditional tablets. This shows that the topic is not clear and obvious and requires more extensive coverage. In the article, I also referred to the second, extremely important issue, the use of olanzapine in combination therapy in order to avoid adverse long-term metabolic consequences that may occur during monotherapy with olanzapine and the problem of drug resistance.

Olanzapine, an atypical neuroleptic from the group of thienobenzodiazepine derivatives, has a special affinity for 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, α<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>, M<sub>1</sub> and H<sub>1</sub> receptors. The drug mainly affects transmission within the mesolimbic pathway, with little effect on the nigrostriatal pathway. The advantages of olanzapine are its effectiveness in terms of influencing both positive and negative symptoms of schizophrenia, with a minimal risk of inducing unwanted extra-

## Autor do korespondencji:

Anna Antosik-Wójcińska, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa,  
e-mail: antosikwojcinska@gmail.com

pyramidal effects. The drug is also approved for the treatment of moderate to severe bipolar mania and for the prevention of recurrence of bipolar disorder in patients who have responded well to olanzapine therapy in the treatment of a manic episode. It is worth noting that a significant percentage of olanzapine applications is, however, off-label use, mainly in the treatment of drug-resistant depression, personality disorders, behavioral disorders in children and adolescents and in patients with dementia.

Due to the fact that we are dealing with a drug that is used so often, it is definitely worth understanding the differences in the use of olanzapine in the form of classic tablets and in the form of ODT.

**Key words:** olanzapine, ODT, orodispersible tablets, drug resistance.

### **Jaka jest różnica między formą ODT a olanzapiną w klasycznych tabletkach?**

Olanzapina ODT, czyli w formie rozpuszczającej się w jamie ustnej, ma takie same właściwości farmakologiczne jak olanzapina w standardowych tabletkach, z tą różnicą, że szybciej ulega absorpcji i wcześniej jest wykrywana w osoczu. Można zatem stwierdzić, że stanowi ona pewien rodzaj alternatywy dla iniekcji *i.m.* i może być stosowana np. w sytuacjach, kiedy pacjent słabo współpracuje, w leczeniu ostrej fazy schizofrenii, gdy pacjent ma trudności z połknięciem lub trawieniem, ale również w szeregu innych sytuacji medycznych. Forma ODT z reguły przekłada się na lepszą współpracę długoterminową [1], czego dowodem są zarówno dane z badań naukowych, jak i obserwacje z codziennej praktyki klinicznej. Szereg prac wskazuje na to, że w populacji pacjentów leczonych olanzapiną w formie standardowych tabletek po zmianie leczenia na formę ODT masa ciała zmniejszyła się. Mniejszy przyrost masy ciała w trakcie leczenia wydaje się istotnym czynnikiem przemawiającym na korzyść formy ODT w porównaniu ze standardowymi tabletkami [2–4].

### **Czy ODT jest postacią przeznaczoną dla pacjenta niewspółpracującego? Jakie są zalety tej formy?**

Z uwagi na to, że tabletki ODT rozpuszczają się w ustach, są przyjemne w smaku i tym samym są dla pacjenta łatwe do przyjęcia w każdych warunkach, gdyż można je przyjąć dyskretnie i nie trzeba popijać wodą lub innym płynem, można wręcz powiedzieć, że z punktu widzenia pacjenta jest to dużo wygodniejsza forma podania niż standardowa tabletki czy lek w płynie [5]. Olanzapina ODT absorbuje się szybciej niż tabletki standardowe – po 15 minutach substancja ta jest wykrywalna u 4/5 (79%) przyjmujących postać ODT, nie jest natomiast wykrywalna u pacjentów otrzymujących postać tradycyjną. Po 45 minutach od przyjęcia leku forma rozpuszczająca się w jamie ustnej daje wyższy poziom koncentracji leku: przekroczony 1 ng/ml: ODT 63%, podczas gdy tradycyjna forma 10% [6]. Olanzapina ODT wchłania się już

w jamie ustnej, przy czym systematyczne przyjmowanie leku w takiej postaci prawdopodobnie stopniowo zwiększa absorpcję w początkowej części przewodu pokarmowego [1, 7].

### **Kiedy myśleć o leczeniu skojarzonym, a kiedy o monoterapii olanzapiną?**

Monoterapia jest najbardziej polecaną i najbezpieczniejszą z punktu widzenia pacjenta formą leczenia. Wybierając leczenie przeciwpsychotyczne, należy oczywiście myśleć o ryzyku działań niepożądanych i długoterminowych konsekwencjach kardiometabolicznych, istnieje jednak szereg sytuacji klinicznych, w których pomimo świadomości niekorzystnego w pewnych aspektach profilu bezpieczeństwa olanzapiny decydujemy się na monoterapię olanzapiną z uwagi na niezaprzeczalną skuteczność tego leku. Nierzadko w toku leczenia decydujemy się na dołączenie drugiego leku przeciwpsychotycznego, często arypiprazolu, w celu redukcji działań niepożądanych. Kombinacja olanzapina–arypiprazol normalizuje dwa parametry wysoce skorelowane z ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego: redukuje masę ciała oraz dyslipidemię. Wydaje się, że ta kombinacja leków jest w wielu aspektach wyjątkowa. Połączenie arypiprazolu z kwetiapiną i risperidonem nie wpływa na wartość glikemii, cholesterolemii, LDL i HDL oraz triglicydemii, nie ma dowodów na to, że dołączenie arypiprazolu do tych leków powoduje poprawę parametrów metabolicznych [8]. Jeśli spojrzymy na tę specyficzną populację pacjentów, tzn. lekoopornych albo z częściową odpowiedzią, to zobaczymy, że leczenie skojarzone może dać szereg korzyści.

Istnieją dowody naukowe na to, że połączenie olanzapiny i arypiprazolu powoduje istotną poprawę większości parametrów poznawczych i psychomotorycznych, takich jak: uwaga, percepcja, pamięć słowna, procesy myślowe oraz tempo pracy. W jednym z badań [9] dołączano arypiprazol lub paliperidon do olanzapiny, uzyskując poprawę nawet w populacji pacjentów lekoopornych. Połączenie z paliperidonem poprawiało

mniejszą liczbę funkcji. Ważnym wnioskiem z pracy było to, by nie zwiększać w przypadkach lekoopornych blokady  $D_2$  (tak działa paliperidon), lecz właśnie by zmniejszyć tę blokadę poprzez zastosowanie częściowego agonisty (arypiprazolu).

Możliwa jest też inna kolejność zdarzeń niż dołączenie innego neuroleptyku do prowadzonej terapii olanzapiną, tzn. opcja odwrotna, gdy olanzapina jest dodawana do prowadzonego już leczenia. Jest to niewątpliwie opcja dla pacjenta, u którego dotychczasowe leczenie jest nieskuteczne (lekooporny) albo jest częściowo skuteczne (dopięcie terapii). Dołączenie olanzapiny to opcja dla pacjenta ze specjalnymi potrzebami, w szczególnej sytuacji klinicznej – zaostrzeniu psychotycznym wymagającym sedacji, czy też lekoopornego, u którego terapia skojarzona jest jedną z opcji terapeutycznych.

Stosowanie leczenia skojarzonego budzi szereg obaw dotyczących samego bezpieczeństwa terapii. Choć dostępne są dane wskazujące na zwiększone ryzyko zgonu w populacji pacjentów przyjmujących olanzapinę [10], istnieją również dane wskazujące, że zastosowanie dwóch neuroleptyków może zmniejszyć to ryzyko w porównaniu z monoterapią. Baandrup i wsp. wykazali w dużej grupie pacjentów ze schizofrenią ( $N = 27\ 633$ ), że stosowanie dwóch neuroleptyków w większym stopniu redukuje ryzyko zgonu niż inne formy terapii (ryzyko w przypadku monoterapii 1,0; ryzyko w przypadku braku terapii 1,48; ryzyko w przypadku dwóch neuroleptyków 0,91; ryzyko w przypadku trzech lub więcej neuroleptyków 1,16). Można więc mówić o U-kształtnym przebiegu tego ryzyka, z preferencją stosowania dwóch neuroleptyków [11]. Podobnie Tiihonen i wsp. wykazali w grupie 3272 pacjentów, że zastosowanie dwóch lub więcej neuroleptyków znacznie zmniejsza ryzyko zgonu w porównaniu z monoterapią (ryzyko 0,86; 0,51–1,44) [12].

Sens utrzymywania leczenia skojarzonego dwoma neuroleptykami potwierdza badanie Constantine i wsp. [13]. Większe nasilenie objawów u uczestników, u których terapię dwoma neuroleptykami zmieniono na monoterapię, widoczne było w drugim półroczu obserwacji. Współczynnik częstości przerwania leczenia bez względu na przyczynę był wyższy w grupie, w której dokonano zmiany na monoterapię, w porównaniu z grupą, u której pozostawiono leczenie skojarzone (obserwacja po roku, 42% rezygnacji z leczenia w grupie monoterapii vs 13% w grupie politerapii). Wniosek, który możemy wysnuć na tej podstawie, wydaje się oczywisty. Lekarze powinni zachować ostrożność przy zmianie leczenia u pacjentów z przewlekłą schizofrenią,

którzy są stabilni na dwóch lekach przeciwpsychotycznych [13].

### **Czy lekooporność jest istotnym problemem w leczeniu schizofrenii?**

Ocenia się, że dobrą odpowiedź na leczenie uzyskuje 40–50% pacjentów, częściową poprawę osiąga kolejne 30–40%, co oznacza, że ok. 20% chorych nie reaguje na zastosowaną terapię – tak mówią dane sprzed kilkunastu lat [14]. Obecnie szacuje się, że lekoopornych chorych ze schizofrenią może być nawet 34% [15]. Najbardziej kompleksowa definicja lekooporności została zaproponowana przez *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP, <http://www.ipap.org>). Kryteria IPAP to:

- 1) brak okresu dobrego funkcjonowania w ciągu ostatnich 5 lat,
- 2) nieskuteczne leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwpsychotycznymi z dwóch różnych klas chemicznych stosowanymi przez co najmniej 4–6 tygodni w dawkach odpowiadających  $\geq 400$  mg chlorpromazyny lub 5 mg rysperydonu,
- 3) umiarkowane do ciężkiego nasilenie objawów psychopatologicznych:
  - objawy pozytywne, negatywne, poznawcze,
  - zaburzenia nastroju,
  - zachowania lub myśli suicydalne,
  - zachowania agresywne.

Powszechnie przyjętym kryterium odpowiedzi na leczenie jest redukcja o  $\geq 20\%$  nasilenia objawów w wybranej skali klinicznej, np. PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) lub BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*).

Wydaje się, że biologiczne podstawy lekooporności są niejednorodne i poszczególne populacje pacjentów lekoopornych różnią się między sobą – oprócz hipersensytyzacji receptorów dopaminergicznych istnieją różne inne koncepcje lekooporności w schizofrenii, takie jak zaburzenia dotyczące glutaminianu, stan zapalny i stres oksydacyjny oraz rozregulowanie gospodarki serotoniny. Tym samym nie ma jednej skutecznej recepty.

Stosowanie leczenia skojarzonego jest jedną z strategii postępowania w schizofrenii lekoopornej.

### **Czy zastosowanie olanzapiny w formie ODT może się przelożyć na zwiększenie skuteczności leczenia?**

Pamiętajmy, że oprócz lekooporności rzeczywistej istnieje także lekooporność rzekoma, czyli brak skuteczności leczenia niewynikający z braku reakcji na lek, tylko z faktu nieregularnego leczenia, zmniejszenia

dawki lub odstawienia leków przez samego pacjenta. Z uwagi na to, że zastosowanie formy ODT wpływa pozytywnie na współpracę z pacjentem i pozwala na szybsze zaobserwowanie efektu terapeutycznego, wydaje się, że w wielu sytuacjach klinicznych, gdy nie

obserwujemy oczekiwanych efektów terapii, powinniśmy zmienić formę leku ze standardowych tabletek na formę rozpuszczalną w jamie ustnej, aby zweryfikować, czy naszym problemem nie jest właśnie niewystarczająca współpraca pacjenta w leczeniu.

### Piśmiennictwo

1. Bergstrom RF, Mitchell M, Witcher J i wsp. Rapid onset of absorption with olanzapine orally disintegrating tablets. *Schizophr Res* 2004; 67 (Suppl 1): 160.
2. Hori H, Ueda N, Yoshimura R i wsp. Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients: an open-label prospective study. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 741-745.
3. De Haan L, Van Amelsvoort T, Rosien K i wsp. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 389-390.
4. Chawla B, Luxton-Andrew H. Long-term weight loss observed with olanzapine orally disintegrating tablets in overweight patients with chronic schizophrenia. A 1 year open-label, prospective trial. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 211-216.
5. San L, Casillas M, Ciudad A i wsp. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 203-214.
6. Łoza B. Olanzapina w formie tabletek rozpuszczających się w ustach. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2013; 5: 231-235.
7. Karagianis J, Hoffmann VP, Arranz B i wsp. Orally disintegrating olanzapine and potential differences in treatment-emergent weight gain. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 275-281.
8. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J i wsp. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012; 138: 18-28.
9. Mayabhate MM, Badar VA, Waradkar P i wsp. Cognitive and psychomotor effects of adjunctive aripiprazole or paliperidone in patients of schizophrenia receiving olanzapine: a double blind placebo controlled clinical study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2014; 3: 130-138.
10. Oh J, Nam H, Park S i wsp. Decreased cardiovascular death in schizophrenia patients treated with antipsychotics: A Korean national cohort study. *Schizophr Res* 2021; 228: 417-424.
11. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD i wsp. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 103-108.
12. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM i wsp. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 476-483.
13. Constantine RJ, Andel R, McPherson M i wsp. The risks and benefits of switching patients with schizophrenia or schizoaffective disorder from two to one antipsychotic medication: a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2015; 166: 194-200.
14. Smith T, Weston C, Lieberman J. Schizophrenia (maintenance treatment). *Am Fam Physician* 2010; 82: 338-339.
15. Potkin SG, Kane JM, Correll CU i wsp. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 2020; 6: 1.