

Loksapina podawana drogą wziewną – nowa metoda leczenia pobudzenia w psychozach

Inhaled loxapine: A novel treatment for agitation in psychotic disorders

Marcin Siwek

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Dudek

Summary

Psychomotor agitation is a widespread clinical problem both in patients with schizophrenia and BD. It is a highly hazardous condition, imposing significant risks in psychiatric emergency, as expressed by elevated ratios of adverse events and traumatic experiences (both for patients and medical staff). The available anti-agitation drugs have numerous disadvantages. The orally administered medications (even though preferable to patients) take hours or even days for the therapeutic effect to emerge (and also there is a risk of exacerbating agitation in between). Although rapid onset of action (15–45 minutes) is a noteworthy merit of intramuscular drugs, such an invasive strategy is far too often bound to patients' anxiety, resistance, and traumatic experiences. The need for novel drug formulations (ideally, both integrating the benefits of injectable and orally administered tranquilizing medications, and free from their disadvantages) can be, therefore, clearly grasped. Development of inhaled loxapine exemplifies the attempts to overcome the above-delineated obstacles. As suggested by the available research base, inhaled loxapine seems to be an effective anti-agitation drug in treatment of patients with schizophrenia and BD (with the onset of action similar to the one observed in intramuscular antipsychotics). However, this formulation of loxapine is distinguished by its non-invasive route of administration, as accompanied by markedly low risk of side effects or adverse events.

Słowa klucze: loksapina, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

Key words: loxapine, schizophrenia, bipolar disorder

Wstęp

Pobudzenie psychoruchowe (ang. agitation) może wystąpić zarówno w przebiegu zaburzeń psychicznych, jak i ogólnomedycznych [1–3]. Zjawisko to, mogące być

częścią obrazu, ale też swoistym powikłaniem choroby podstawowej, definiowane jest jako stan nadmiernej aktywności motorycznej z towarzyszącym uczuciem napięcia wewnętrznego. Do jego objawów należą również drażliwość, nerwowość i przeżywanie złości (a czasem lęku) przez pacjenta, wrogość wobec otoczenia, nadwrażliwość czy nadreaktywność na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne, tendencja do nagłych fluktuacji stanu psychicznego oraz braku współpracy i utraty kontroli nad zachowaniem [3–5]. Pobudzenie jest stanem alarmowym wymagającym szybkiej i skutecznej interwencji ze względu na wysokie ryzyko pojawienia się u pacjenta zachowań gwałtownych, agresywnych, stanowiących zagrożenie dla niego samego oraz otoczenia (personel oddziału, inni pacjenci, odwiedzający) [3–6]. Ponadto pobudzenie i jego skutki często stają się źródłem cierpienia psychicznego oraz stygmatyzacji [7, 8].

Pobudzenie psychoruchowe jest zjawiskiem bardzo częstym u pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) lub schizofrenii [3, 9, 10]. W badaniu Serretiego i Olgiatiego [11] obejmującym grupę 652 osób z diagnozą ChAD występowało ono w 87,9% przypadków manii w przebiegu ChAD typu I, 52,4% stanów hipomanii w ChAD typu II oraz dotyczyło 29,2% pacjentów w depresji psychotycznej i około 12% w depresji niepsychotycznej. Orta i wsp. [12] w obserwacji 503 pacjentów przyjmowanych na oddziały szpitalne z powodu zaostrzenia schizofrenii u 38,4% stwierdzili obecność pobudzenia bez agresji, a u 23,5% pobudzenia połączonego z zachowaniami agresywnymi.

Postępowaniem pierwszego wyboru w przypadku pobudzenia o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym jest próba deeskalacji niefarmakologicznej poprzez dążenie do nawiązania z pacjentem spokojnego dialogu, redukcję otaczających, stymulujących bodźców, zaoferowanie pomocy, jedzenia itd., zapewnienie komfortowych, bezpiecznych warunków [13]. Jeżeli działania te są skuteczne, w dalszej kolejności pacjentowi proponuje się dobrowolne przyjęcie leku, którego celem działania powinno być uspokojenie, a nie nadmierna sedacja. W przypadku pobudzenia o dużym nasileniu lub też w sytuacji niepowodzenia ww. działań i postępującej dekompensacji stanu pacjenta szybkie wdrożenie leczenia farmakologicznego staje się pilną koniecznością pozwalającą na uniknięcie niebezpiecznych sytuacji oraz zastosowania przymusu bezpośredniego [4, 5, 14–17].

W farmakoterapii pobudzenia rekomendowane są głównie leki przeciwpsychotyczne (LPP) podawane doustnie (najlepiej w postaci orodyspersyjnej) lub domięśniowo (tab. 1). Podejściem alternatywnym lub uzupełniającym może być zastosowanie pochodnych benzodwiazepiny [4, 15–18]. Doświadczenie kliniczne pokazuje, że doustna postać leku jest przez pacjentów częściej akceptowana i/lub przyjmowana dobrowolnie, z drugiej strony wiąże się ona z koniecznością długiego oczekiwania na efekt terapeutyczny (godziny/dni), w trakcie którego może dojść do eskalacji pobudzenia. Zaletą iniekcji domięśniowych jest znacznie szybszy początek działania (od kilkunastu do kilkudziesięciu minut), jednak ich stosowanie jako postępowanie bardziej inwazyjne może być źródłem lęku pacjenta, oporu i traumatycznych doświadczeń, a w następstwie tego – pogorszenia relacji z personelem i negatywnego nastawienia pacjenta do późniejszych etapów leczenia. Kolejnym zagrożeniem jest ryzyko zakłucia się personelu wykonującego iniekcję u osoby z niepokojem ruchowym czy brakiem współpracy [5, 17, 18]. Powszechnie dostępne metody farmakologicznego leczenia pobudzenia mają

jak widać liczne mankamenty oraz (zwłaszcza w przypadku podania parenteralnego) wiążą się z ryzykiem wielu działań niepożądanych i powikłań. Istnieje zatem potrzeba poszukiwania nowych sposobów podawania leków pozwalających na połączenie zalet leczenia doustnego i parenteralnego przy jednoczesnej minimalizacji ich wad. Przykładem tego jest zastosowanie loksapiny w postaci wziewnej u pacjentów z pobudzeniem w przebiegu ChAD i schizofrenii będące przedmiotem niniejszego omówienia.

System Staccato – innowacyjna metoda podania loksapiny w formie wziewnej

Inhalacja loksapiną odbywa się za pomocą sytemu Staccato. Jest to małe, mieszczące się w ręce urządzenie jednorazowego użytku (ryc. 1) [19]. Po przyłożeniu ustnika normalny wdech pacjenta (poprzez sensor oddechowy znajdujący się w urządzeniu) inicjuje zjawisko błyskawicznego podgrzania znajdującego się w zasobniku urządzenia filmu zawierającego loksapinę i przekształcenie go (w ciągu 200 ms) w aerozol aspirowany głęboko do płuc [19–22]. Od aktywacji urządzenia do momentu dotarcia leku do drzewa oskrzelowego mija mniej niż 1 sekunda [19, 22–24]. Podana w ten sposób loksapina osiąga maksymalne stężenie we krwi już po 2 minutach, tj. z szybkością porównywalną z podawaniem dożylnym leków [25].

Bez względu na współistniejące warunki (np. intensywność wdechu, wilgotność powietrza, zmiany temperatury, ułożenie urządzenia itd.) pacjent otrzymuje około 90% dawki leku pierwotnie zawartej w zasobniku [22, 24]. W przeciwieństwie do innych inhalatorów, stosowanych np. do podawania leków pulmonologicznych, system Staccato nie wymaga od pacjenta wzięcia głębokiego wdechu (wystarczy normalny) ani skoordynowania wdechu z naciśnięciem spustu uwalniającego lek. Jest zatem niezwykle łatwy w użyciu i dostosowany do szczególnych, utrudnionych warunków współpracy z pacjentem pobudzonym, cierpiącym na zaburzenie psychiczne [26].

Rycina 1. System Staccato



Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne loksapiny

Loksapina jest lekiem przeciwpsychotycznym o budowie trójpierścieniowej, należącym do grupy pochodnych dibenzepiny [27]. Została ona dopuszczona do obrotu w USA, Kanadzie oraz Europie już w 1975 roku i tradycyjnie zaliczana jest do typowych LPP. Należy jednak podkreślić, że poza blokadą receptorów dopaminergicznych (głównie D2, z którymi silnie się wiąże, ale też D2 i D4) podobnie jak inne leki, zaliczane do atypowych, z tej samej grupy chemicznej (klozapina, kwetiapina, olanzapina) wykazuje wysokie powinowactwo do postsynaptycznych receptorów 5HT_{2A} oraz blokuje receptory adrenergiczne (alfa 1, alfa2), histaminowe (H1) i muskarynowe (M1) [28–32]. Łączy ona zatem w swoim działaniu cechy farmakodynamiczne typowych i atypowych LPP [33].

W przypadku podania drogą wziewną, z zastosowaniem sytemu Staccato, loksapina osiąga maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}) już po 2 minutach [25]. Lek wiąże się w 96,6% z białkami osocza i ulega szybkiej redystrybucji do tkanek. Metabolizm loksapiny zachodzi głównie w wątrobie, przy udziale izoenzymów 3A4, 2D6, 1A2, 2C19 i 2C8 cytochromu P450 oraz monoooksygenaz zawierających flawinę (FMOs) [26]. Efektem tego jest powstanie licznych metabolitów, w tym dwóch aktywnych: amoksapiny (mającej działanie przeciwdepresyjne i sedatywne) i 7OH-loksapiny (wykazującej 5-krotnie silniejsze od loksapiny powinowactwo do receptorów D2) [27, 34]. Produkty metabolizmu loksapiny wydalone są z moczem (w postaci skoniugowanej) oraz kałem (w postaci nieskoniugowanej). Okres półtrwania leku wynosi 6–8 godzin, a jego akumulacja w organizmie (w przypadku podań wziewnych co 4 godziny) jest minimalna. Jak wynika z badań, właściwości farmakokinetyczne loksapiny nie są zależne od płci, wieku, BMI, rasy, palenia tytoniu czy stosowania innych LPP. Loksapina ponadto nie wpływa w istotny sposób na aktywność żadnego z izoenzymów CYP 450 [26].

Interakcje loksapiny podawanej drogą inhalacji

Jak dotąd nie opublikowano raportów o interakcjach loksapiny podawanej drogą wziewną z innymi lekami. Zatem rozważania o potencjalnych oddziaływaniach można opierać jedynie na wnioskach wynikających z właściwości farmakologicznych leku oraz ostrożnej ekstrapolacji danych dotyczących zastosowania loksapiny podawanej drogą p.o. lub parenteralną. Na tej podstawie można założyć, że równoczesne stosowanie innych środków wykazujących – podobnie jak loksapina – działanie depresyjne na OUN (np. benzodwazepiny, barbiturany, leki nasenne, opioidy, alkohol) stwarza ryzyko nadmiernej sedacji, senności, hipotensji, a w skrajnych przypadkach depresji ośrodka oddechowego. Należy również zwrócić uwagę, że loksapina w sposób znaczący obniża próg drgawkowy, zatem łączenie jej z innymi lekami mającymi podobne właściwości (np. klozapina, TLPD, bupropion, tramadol, fenotiazyny) może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia napadu padaczkowego [26]. Ze względu na to, że loksapina jest substratem dla izoenzymów CYP 450, równoczesne stosowanie silnych induktorów (np. karbamazepina, rifampicyna) lub inhibitorów CYP 450 może

skutkować odpowiednio: spadkiem osocznego stężenia i skuteczności lub wzrostem stężenia i toksyczności leku. Z tego ostatniego powodu producent zaleca unikanie połączeń loksapiny z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, ciprofloksacyna, propranolol, refecoxib) [26]. Należy jednak podkreślić, iż fakt, że loksapina jest metabolizowana na drodze wielu szlaków metabolicznych, znacznie obniża ryzyko takich interakcji. Loksapiny nie należy również stosować równocześnie z adrenaliną ze względu na ryzyko nasilenia hipotensji [26, 32]. Konieczne jest również zachowanie ostrożności w przypadku równoczesnego podawania innych leków o działaniu antycholinergicznym ze względu na ryzyko wystąpienia lub nasilenia się atropinopodobnych działań niepożądanych (np. suchota w ustach, tachykardia, zatrzymanie moczu, wzrost ciśnienia śródgałkowego u pacjentów cierpiących na jaskrę) [26, 27, 32].

Skuteczność kliniczna loksapiny

Loksapina podawana doustnie¹ w dawkach dobowych 60–100 mg (maks. 200–250 mg) stosowana jest głównie w leczeniu objawów schizofrenii [32, 35]. Jej skuteczność wykazywano również w depresji psychotycznej oraz chorobie dwubiegunowej [32, 36, 37]. Jeszcze przed wynalezieniem postaci wziewnej loksapina w postaci iniekcji domięśniowych¹ (dawki 12,5–50 mg) stanowiła alternatywę dla innych LPP podawanych parenteralnie w przypadkach nadmiernego pobudzenia towarzyszącego psychozom [38–40].

Ocena skuteczności inhalacji loksapiną w szybkim opanowywaniu stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia była celem jednego randomizowanego kontrolowanego placebo badania klinicznego (RCT) 2 fazy (nr 004–201) obejmującego 129 pacjentów z diagnozą schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego [41] oraz dwóch RCT 3 fazy obejmujących odpowiednio: 344 pacjentów z diagnozą schizofrenii (nr 004–301) [42] i 314 pacjentów spełniających kryteria manii/epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (nr 004–302) [43].

W badaniu 2 fazy pacjenci po rozdzieleniu do jednej z trzech grup otrzymywali pojedynczą dawkę loksapiny 5 mg, 10 mg albo placebo. Nasilenie pobudzenia oceniane było przed podaniem oraz 2 godziny po podaniu za pomocą Positive and Negative Syndrome Scale – Excited Component (PANSS-EC), skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I) oraz Behavioral Activity Rating Scale (BARS). Badanie wykazało przewagę loksapiny w dawce 10 mg nad placebo w redukcji pobudzenia psychoruchowego we wszystkich zastosowanych skalach. W przypadku dawki 5 mg przewaga nad placebo ujawniła się jedynie w ocenie prowadzonej za pomocą CGI-I [41].

Schemat obydwu RCT 3 fazy był identyczny. Po włączeniu do badania pacjenci drogą randomizacji przydzielani byli do jednej z 3 grup: otrzymującej placebo, otrzymującej loksapinę w dawce 5 mg lub 10 mg. Ocena stanu pobudzenia za pomocą PANSS-EC miała miejsce przed podaniem, następnie 10, 20, 30, 45, 60 i 90 minut po podaniu badanego leku oraz po 2 (główny punkt końcowy – primary efficacy endpoint), 4 i 24 godzinach. Dodatkowo w punkcie zero i po 2 godzinach efekty leczenia oceniano za

¹ Postać niedostępna w Polsce.

pomocą CGI-I. W przypadku niezadowolającej skuteczności dawki pierwszej istniała możliwość podania kolejnej inhalacji (> 2 godziny od pierwszej) oraz, jeśli było to konieczne, inhalacji trzeciej (≥ 4 godziny po drugim podaniu). Nasilenie sedacji po zastosowanym leczeniu mierzone było skalą ACES (Agitation-Calmnes Evaluation Scale) [42, 43].

W obydwu badaniach zastosowanie loksapiny (zarówno w dawce 5 mg, jak i 10 mg) w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją punktacji PANSS-EC już w pierwszym pomiarze, tj. 10 minut po podaniu badanego leku. Efekt ten utrzymywał się następnie w kolejnych punktach pomiarowych i był niezależny od wieku, płci, rasy, diagnozy oraz wyjściowego nasilenia pobudzenia [42, 43]. Przewaga loksapiny nad placebo ujawniła się we wszystkich wymiarach pobudzenia analizowanych w PANSS-EC, takich jak kontrola impulsów, wrogość, brak współpracy, napięcie, podniecenie psychoruchowe. Nasilenie pobudzenia mierzone skalą CGI-I 2 godziny po podaniu leku również było istotnie statystycznie mniejsze w grupach otrzymujących loksapinę (5 mg i 10 mg) w porównaniu z placebo (tab. 1) [42, 43].

W obydwu badaniach 3 fazy, po pierwszym podaniu preparatu odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi terapeutycznej² w grupach otrzymujących loksapinę był istotnie statystycznie większy niż w grupie placebo. Co warto podkreślić, różnica statystyczna pomiędzy loksapiną a placebo ponownie ujawniła się już w pierwszym pomiarze, tj. 10 minut po podaniu (kryteria PANSS-EC), i utrzymywała się we wszystkich kolejnych punktach pomiarowych aż do zakończenia obserwacji. Wskaźnik NNT (number need to treat; liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy punkt końcowy lub zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu [44]) wyliczony na podstawie odsetków odpowiedzi terapeutycznej 2 godziny od rozpoczęcia leczenia okazał się dla loksapiny bardzo korzystny i dla dawki 10 mg wyniósł 3,2 u pacjentów z diagnozą schizofrenii (zarówno dla kryteriów PANSS-EC, jak i CGI-I). W badaniu obejmującym pacjentów z rozpoznaniem ChAD wyniósł on 2,1 dla kryteriów CGI-I oraz 2,2 dla kryteriów PANSS-EC (tab. 1) [26, 42, 43].

Tabela 1. Skuteczność kliniczna loksapiny podawanej drogą wziewną – zestawienie wyników badań 3 fazy [26, 42, 43]

	Diagnoza: schizofrenia (Lesem i wsp. [42])			Diagnoza: ChAD typ I (Kwentus i wsp. [43])		
	Placebo (n = 115)	Loksapina 5 mg (n = 116)	Loksapina 10 mg (n = 113)	Placebo (n = 105)	Loksapina 5 mg (n = 104)	Loksapina 10 mg (n = 105)
Wiek (SD)	43,9 (9,5)	43,2 (10,2)	42,2 (9,8)	40,6 (9,8)	41,2 (9,3)	40,5 (9,8)
% mężczyzn	69,6%	75%	76,1%	53,3%	45,2%	50,5%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

² Odpowiedź terapeutyczną definiowano jako $\geq 40\%$ redukcję punktacji PANSS-EC w porównaniu ze stanem wyjściowym (kryteria PANSS-EC lub „znaczna”, „bardzo znaczną poprawę” w skali CGI-I (kryteria CGI-I).

Wyjściowe nasilenie pobudzenia w PANSS-EC / średnia (SD)/	17,4 (1,8)	17,8 (2,3)	17,6 (2,1)	17,7 (2,8)	17,4 (2,2)	17,3 (2,3)
Redukcja pkt PANSS-EC /średnia (SD)/ po 2 godz. Rozmiar efektu dla redukcji pkt PANSS-EC	-5,5 (4,9)	-8,1 (5,2)^	-8,6 (4,4)#	-4,9 (4,8)	-8,1 (4,9)#	-9,0 (4,7)#
			0,6			0,94
Wyjściowe nasilenie pobudzenia w CGI-S /średnia (SD)/	3,9 (0,5)	4,0 (0,6)	4,1 (0,6)	4,1 (0,6)	4,0 (0,5)	4,0 (0,5)
Pkt CGI-S po 2 godzinach /średnia (SD)/	3,0 (1)	2,1 (1,1)*	1,9 (1,1)#	3,0 (1)	2,1 (1,1)#	1,9 (1,1)#
Odsetek odp. ter. w CGI (po 2 godz.) NNT	35,7%	57,4%*	67%#	27,6%	66,3%#	74,3%#
			3,2			2,1
Odsetek odp. ter. w PEC (po 2 godz.) NNT	38,3%	62,9%^	69,6%#	27,6%	62,5%#	73,3%#
			3,2			2,2
Wyjściowe nasilenie sedacji w skali ACES / średnia (SD)/	2,3 (0,5)	2,2 (0,6)	2,2 (0,5)	2,0 (0,4)	2,1 (0,4)	2,1 (0,4)
Nasilenie sedacji w skali ACES (po 2 godz.) /średnia (SD)/	3,9 (1,8)	4,7 (2,1)	4,9 (2,0)	3,3 (1,7)	4,7 (2,0)	5,1 (2,1)

Porównanie loksapiny vs placebo: * $p < 0,01$, ^ $p < 0,001$, # $p < 0,0001$; SD – odchylenie standardowe, pkt – punktacja, odp. ter. – odpowiedź terapeutyczna, NNT – number need to treat, CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenie zaburzenia

Co warto podkreślić, redukcja stanu pobudzenia po podaniu loksapiny uzyskiwana była bez nadmiernej i niepożądaney sedacji pacjentów. Dwie godziny od podania

pierwszej dawki średnia punktacja w skali ACES odpowiadała stanowi łagodnego uspokojenia (tab. 1) [26, 42, 43].

Nieco ponad połowa (51,4%) pacjentów, którzy w pierwszym podaniu otrzymali loksapinę w dawce 5 mg, i 38,1% pacjentów, którzy otrzymali 10 mg leku, wymagała podania drugiej inhalacji. Pacjenci, którzy w pierwszym podaniu otrzymali placebo, wymagali drugiej inhalacji istotnie statystycznie wcześniej niż osoby, u których zastosowano loksapinę. Aktywne leczenie wiązało się również z mniejszym (w porównaniu z placebo) odsetkiem przypadków zastosowania dodatkowego leczenia trankwilizującego (lorazepam i.m.) zarówno u pacjentów z diagnozą schizofrenii (dawka loksapiny 10 mg), jak i ChAD (dawki loksapiny: 5 mg i 10 mg) [26, 42, 43, 45].

Należy zaznaczyć, że stosowanie się do zaleceń związanych z nowatorską metodą leczenia nie nastęrczało pacjentom istotnych trudności. Żaden z pacjentów nie został wyłączony z badania z powodu niezrozumienia instrukcji personelu, niemożności posługiwania się inhalatorem czy nieprawidłowego przyjęcia dawki leku [42, 43].

Tolerancja, działania niepożądane leczenia wziewnego

Na podstawie dotychczasowych danych można wnioskować, że loksapina podawana drogą wziewną jest lekiem bardzo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. W badaniach 2 i 3 fazy obejmujących pacjentów z pobudzeniem psychoruchowym w przebiegu schizofrenii lub ChAD (łącznie 524 osoby, które otrzymały co najmniej 1 dawkę loksapiny, oraz 263 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę placebo), odsetki wszystkich zarejestrowanych działań/zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i grupie placebo były podobne (odpowiednio: 36,5% i 37,3%) [26, 41–43]. Działania niepożądane związane z leczeniem (AEs) występowały częściej u pacjentów otrzymujących loksapinę (32,8% dla dawki 5 mg; 34,8% dla dawki 10 mg) niż u osób, którym podano placebo (25,9%). Jak wynika jednak ze szczegółowej analizy, jedynymi AEs, których odsetek był istotnie statystycznie większy w grupie leczonej loksapiną w porównaniu z grupą placebo były: dysgeusia (przemijające zaburzenia smaku/nieprzyjemny smak w ustach; 12,8% vs 4,9%) oraz podrażnienie gardła (2,7% dla dawki 10 mg vs 0,4% dla placebo). Poza zaburzeniami smaku do częstych działań niepożądanych w przebiegu terapii loksapiną w formie wziewnej można zaliczyć (z reguły umiarkowaną lub łagodną) sedację i senność (12% vs 9,5% w grupie placebo) oraz zawroty głowy (6,9% vs 8,7% w grupie placebo). Obserwowano również nieliczne lub pojedyncze przypadki suchości w ustach, objawów pozapiramidowych (drżenie, akatyzyja, dystonie, objawy dyskinezyjne itd.), hipotensji [26, 41–43].

U 0,4% pacjentów zaobserwowano ponadto działania niepożądane ze strony układu oddechowego. W trzech przypadkach były to kaszel lub sapanie, które ustąpiły samoistnie. U jednego pacjenta był to skurcz oskrzeli, który ustąpił bez żadnych dodatkowych następstw po zastosowaniu standardowej dawki beta-mimetyku [42]. Na podstawie badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z chorobami układu oddechowego ustalono, że ryzyko wystąpienia tego działania ubocznego jest największe w ciągu pierwszych 25 minut po podaniu [46]. Dotychczasowe dane pozwalają stwierdzić, że palenie papierosów (aktualnie lub w przeszłości) – częste u pacjentów

psychiatrycznych – nie jest czynnikiem ryzyka pojawienia się skurczu oskrzeli po inhalacji loksapiny [26].

W badaniach 3 fazy stosowanie loksapiny w postaci wziewnej nie wiązało się z podwyższonym ryzykiem czy wystąpieniem zaburzeń hematologicznych, zmian parametrów biochemicznych, nieprawidłowych wyników badania moczu. Nie zaobserwowano efektu hepatotoksycznego. Nie stwierdzono też (podobnie jak w badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach) [47] żadnych istotnych zmian w zapisie EKG, w tym wydłużenia odstępu QT. Zmiany w zakresie parametrów krążeniowych (nieznaczny spadek częstości akcji serca, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego) czy oddechowych (np. spadek częstości oddechów) nie różniły się od tych obserwowanych w grupie placebo i/lub różnice te miały charakter minimalny i pozbawiony znaczenia klinicznego [26, 41–43]. U dwóch pacjentów otrzymujących aktywne leczenie wystąpiła hipotensja (u jednego z nich łagodna, u drugiego umiarkowana) [43]. Nie zanotowano przypadków hipotonii ortostatycznej lub omdlenia. Na występowanie działań niepożądanych nie miały wpływu takie czynniki jak wiek, płeć, rasa, masa ciała czy palenie tytoniu [26, 41–43].

Zestawienie najczęściej notowanych działań niepożądanych w badaniach 3 fazy zawiera tabela 2.

Tabela 2. Zestawienie działań niepożądanych rejestrowanych w badaniach 3 fazy (podane w %), których częstość w jakiegokolwiek z grup była $\geq 2\%$

	Diagnoza: schizofrenia (Lesem i wsp. [42])			Diagnoza: ChAD typ I (Kwentus i wsp. [43])		
	Placebo (n = 115)	Loksapina 5 mg (n = 116)	Loksapina 10 mg (n = 113)	Placebo (n = 105)	Loksapina 5 mg (n = 104)	Loksapina 10 mg (n = 105)
Pacjenci z jakimikolwiek AE	38,3	34,5	38,1	22,9	34,6	28,6
Dysgeusia	2,6	8,6	10,6	5,7	17,3	17,1
Zawroty głowy	9,6	5,2	10,6	7,6	5,8	4,8
Sedacja	9,6	12,9	10,6	2,9	6,7	5,7
Hypoastenia okolicy ust	0	0,9	3,5	–	–	–
Zmęczenie	–	–	–	2,9	3,8	2,9
Bóle głowy	13,9	2,6	2,7	8,6	3,8	1,9
Senność	2,6	2,6	2,7	–	–	–
Nudności	5,2	0,9	1,8	–	–	–
Wymioty	2,6	0,9	0,9	–	–	–
Pobudzenie	3,5	0,9	0,2	–	–	–
Biegunka	–	–	–	2,9	1	0

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Dyskomfort w przewodzie pokarmowym	-	-	-	1,9	2,9	1
Podrażnienie gardła	-	-	-	1	0	3,8

Bezpieczeństwo stosowania inhalacji loksapiny w szczególnych populacjach klinicznych

Loksapiny w postaci wziewnej nie należy stosować osób, u których obserwuje się ostre objawy ze strony dróg oddechowych, oraz u pacjentów z diagnozą chorób układu oddechowego (astma, POChP lub inne) [26]. Badania na zdrowych ochotnikach nie wykazały co prawda negatywnego wpływu inhalacji leku na parametry spirometryczne [25], a odsetek objawów ze strony układu oddechowego w badaniach klinicznych 2 i 3 fazy, do których nie włączano osób z zaburzeniami tego układu, był – jak wspomniano wyżej – bardzo niewielki [41–43], to jednak obserwacja przeprowadzona u pacjentów pulmonologicznych dała zgoła odmienne rezultaty. Podanie loksapiny wiązało się z występowaniem oddechowych AEs (skurcz oskrzeli, kaszel, duszność, sapanie itd.) oraz zaburzeń spirometrycznych u 53,8% pacjentów z diagnozą astmy (vs 11,5% w grupie placebo) oraz 19,2% osób cierpiących na POChP (vs 11,1% po podaniu placebo). Objawy te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały samoistnie lub szybko po zastosowaniu salbutamolu [46].

Ze względu na istotne działanie obniżające próg drgawkowy należy zachować ostrożność w przypadku stosowania loksapiny u pacjentów z diagnozą padaczki lub wywiadem napadów drgawkowych. Biorąc pod uwagę możliwość ujawnienia się działania antymuskarynowego loksapiny, dodatkowej uwagi wymagają również pacjenci cierpiący na jaskrę, przerost prostaty lub otrzymujący antycholinergiczne leki przeciwparkinsonowskie [26, 27, 32].

Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania loksapiny podawanej drogą wziewną u osób w wieku podeszłym, pacjentów z pobudzeniem w przebiegu delirium, pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u kobiet w ciąży i karmiących matek [26]. Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania loksapiny podawanej drogą inhalacji. Na podstawie właściwości farmakologicznych leku oraz danych dotyczących innych form jego podawania można wnioskować o potencjalnym (towarzyszącym intoksykacji) ryzyku wystąpienia depresji OUN, hipotensji, zaburzeń świadomości, drgawek oraz objawów pozapiramidowych [26].

Ogólne zalecenia dotyczące stosowania i dawkowania loksapiny podawanej drogą inhalacji

W Europie loksapina w postaci wziewnej wskazana jest do stosowania w celu szybkiego opanowania pobudzenia (o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym) u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Lek

może być podawany wyłącznie w warunkach szpitalnych pod nadzorem personelu medycznego. Przez godzinę po podaniu każdej dawki leku istnieje konieczność monitorowania stanu pacjenta ze szczególnym uwzględnieniem obserwacji w kierunku działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (zwłaszcza skurczu oskrzeli). Na wypadek wystąpienia ww. działań należy zapewnić dostęp do rozszerzających oskrzela leków beta-mimetycznych. Przed zastosowaniem leku konieczna jest właściwa selekcja pacjentów, z wyłączeniem osób z aktywną chorobą dróg oddechowych (astma, POChP) lub ostrymi objawami ze strony układu oddechowego. Zarejestrowana i dostępna w Polsce pojedyncza dawka leku wynosi 9,1 mg (co odpowiada \approx 10 mg loksapiny w zasobniku inhalatora). W razie potrzeby po upływie co najmniej 2 godzin możliwe jest podanie drugiej dawki leku (nie należy podawać więcej niż dwóch dawek leku pacjentowi) [26].

Podsumowanie

Pobudzenie psychoruchowe jest zjawiskiem powszechnie obserwowanym w przebiegu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Stanowi ono bardzo trudne wyzwanie terapeutyczne wiążące się z istotnym ryzykiem działań niepożądanych oraz traumatycznych dla pacjenta (i niejednokrotnie personelu) doświadczeń. Obecnie dostępne leki dalekie są od spełnienia wymogów dotyczących farmakoterapii pobudzenia, sprecyzowanych przez panel ekspertów Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies. Ich zdaniem lek stosowany w stanach pobudzenia powinien charakteryzować się szybkim działaniem, możliwością skutecznej kontroli zachowań agresywnych, pewną drogą podania warunkującą dostarczenie skutecznej i powtarzalnej dawki. Lek taki (i jego droga podania) powinien być również akceptowany/preferowany przez pacjenta, aby jego użycie pozwalało na zachowanie dobrej relacji lekarz – pacjent [5].

Jak wynika z dostępnych badań, zastosowanie loksapiny w postaci wziewnej pozwala na skuteczne opanowanie pobudzenia w schizofrenii i chorobie dwubiegunowej, z szybkością podobną do podań domięśniowych innych leków przeciwpsychotycznych. Jednocześnie ma ono charakter mało inwazyjny i wiąże się z bardzo niskim ryzykiem działań niepożądanych czy powikłań.

Piśmiennictwo

1. Fernandez Gallego V, Murcia Perez E, Sinisterra Aquilino J, Casal Angulo C, Gomez Estarlich MC. *Management of the agitated patient in the emergency department*. Emergencias 2009; 21: 121–132.
2. Ng AT, Zeller SL, Rhoades RW. *Clinical challenges in the pharmacologic management of agitation*. Prim. Psychiatry 2010; 17(8): 46–52.
3. Sachs GS. *A review of agitation in mental illness: burden of illness and underlying pathology*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(supl. 10): 5–12.
4. Battaglia J. *Pharmacological management of acute agitation*. Drugs 2005; 65(9): 1207–1022.

5. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Behavioral E. *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies*. Postgrad. Med. 2001; Spec. No: 1–88, quiz 9–90.
6. Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, Shahabuddin S, Allen MH, Currier GW. i wsp. *Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department*. Ann. Emerg. Med. 2006; 47(1): 79–99.
7. Highet NJ, McNair BG, Thompson M, Davenport TA, Hickie IB. *Experience with treatment services for people with bipolar disorder*. Med. J. Aust. 2004; 181(supl. 7): S47–S51.
8. Buckley PF. *The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60(supl. 10): 52–60.
9. Osser DN, Sigadel R. *Short-term inpatient pharmacotherapy of schizophrenia*. Harv. Rev. Psychiatry 2001; 9(3): 89–104.
10. Alderfer BS, Allen MH. *Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(supl. 4): 3–9.
11. Serretti A, Olgiati P. *Profiles of “manic” symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders*. J. Affect. Disord. 2005; 84(2–3): 159–166.
12. Orta J, Riesgo Y, Vieitez P, Alonso B, Barber I. *Prevalence of agitation-hostility during acute episodes in patients with schizophrenia*. Madrid: 15th European Congress of Psychiatry; 2007.
13. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holloman GH Jr., Zeller SL, Wilson MP. i wsp. *Verbal De-escalation of the Agitated Patient: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup*. West. J. Emerg. Med. 2012; 13(1): 17–25.
14. Allen MH, Currier GW. *Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services*. Gen. Hosp. Psychiatry 2004; 26(1): 42–49.
15. Currier GW, Trenton A. *Pharmacological treatment of psychotic agitation*. CNS Drugs 2002; 16(4): 219–228.
16. Mendelowitz AJ. *Assessment and treatment of acute psychotic agitation in the emergency room setting*. Essent. Psychopharmacol. 2002; 5: 31–43.
17. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr., Feifel D. *The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup*. West. J. Emerg. Med. 2012; 13(1): 26–34.
18. Nordstrom K, Allen MH. *Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date*. Drugs 2013; 73(16): 1783–1792.
19. Noymer P, Myers D, Glazer M, Fishman RS, Cassella JV. *The Staccato System: Inhaler design characteristics for rapid treatment of CNS disorders*. Respiratory Drug Delivery 2010; 1: 11–20.
20. Rabinowitz JD, Lloyd PM, Munzar P, Myers DJ, Cross S, Damani R. i wsp. *Ultra-fast absorption of amorphous pure drug aerosols via deep lung inhalation*. J. Pharm. Sci. 2006; 95(11): 2438–2451.
21. Rabinowitz JD, Wensley M, Lloyd P, Myers D, Shen W, Lu A. i wsp. *Fast onset medications through thermally generated aerosols*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004; 309(2): 769–775.
22. Dinh K, Myers DJ, Glazer M, Shmidt T, Devereaux C, Simis K. i wsp. *In vitro aerosol characterization of Staccato (®) Loxapine*. Int. J. Pharm. 2011; 403(1–2): 101–108.
23. Gao Q, Lew A, Takahashi LH, Cassella JV. *An investigation into the morphology of loxapine in a thermal aerosolization process from crystalline to amorphous*. J. Pharm. Sci. 2011; 100(4): 1407–1415.

24. Dinh KV, Myers DJ, Noymer PD, Cassella JV. *In vitro aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato loxapine*. J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2010; 23(4): 253–260.
25. Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. *Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers*. J. Clin. Pharmacol. 2010; 50(2): 169–179.
26. European Medicines Agency. *Adasuve (loxapine) inhalation powder: EU summary of product characteristics*; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130220125343/anx_125343_en.pdf (dostęp: 07.10.2014).
27. Kostowski W, Pużyński S. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996.
28. Li Z, Ichikawa J, Meltzer HY. *A comparison of the effects of loxapine with ziprasidone and thioridazine on the release of dopamine and acetylcholine in the prefrontal cortex and nucleus accumbens*. Psychopharmacology (Berl.) 2003; 167(3): 315–323.
29. Singh AN, Barlas C, Saedi H, Mishra RK. *Effect of loxapine on peripheral dopamine-like and serotonin receptors in patients with schizophrenia*. J. Psychiatry Neurosci. 2003; 28(1): 39–47.
30. Singh AN, Barlas C, Singh S, Franks P, Mishra RK. *A neurochemical basis for the antipsychotic activity of loxapine: interactions with dopamine D1, D2, D4 and serotonin 5-HT2 receptor subtypes*. J. Psychiatry Neurosci. 1996; 21(1): 29–35.
31. Natesan S, Vanderspek S, Nobrega JN, McClelland RA, Kapur S. *Contrasting loxapine to its isomer isloxapine--the critical role of in vivo D2 blockade in determining atypicality*. Schizophr. Res. 2005; 77(2–3): 189–199.
32. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii. Poradnik lekarza praktyka*. Gdańsk: Via Medica; 2008.
33. Glazer WM. *Does loxapine have "atypical" properties? Clinical evidence*. J. Clin. Psychiatry 1999; 60(supl. 10): 42–46.
34. Coupet J, Rauh CE. *3H-Spiroperidol binding to dopamine receptors in rat striatal membranes: influence of loxapine and its hydroxylated metabolites*. Eur. J. Pharmacol. 1979; 55(2): 215–218.
35. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W. i wsp. *Loxapine for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 4: CD001943.
36. Goldschmidt TJ, Burch EA Jr. *Use of loxapine to treat a patient with psychotic depression*. Am. J. Psychiatry 1982; 139(7): 946–947.
37. Steele TE. *"Refractory" patients and loxapine: schizophrenia or mania?* Am. J. Psychiatry 1982; 139(5): 701–702.
38. Paprocki J, Versiani M. *A double-blind comparison between loxapine and haloperidol by parenteral route in acute schizophrenia*. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 1977; 21(1): 80–100.
39. Fruensgaard K, Korsgaard S, Jorgensen H, Jensen K. *Loxapine versus haloperidol parenterally in acute psychosis with agitation. A double-blind study*. Acta Psychiatr. Scand. 1977; 56(4): 256–264.
40. Gaussares C, Gerard H, Bosc M. *Interest in injectable Loxapine for severe agitation*. Inf. Psychiatr. 1989; 69: 656–660.
41. Allen MH, Feifel D, Lesem MD, Zimbroff DL, Ross R, Munzar P. i wsp. *Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(10): 1313–1321.
42. Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenbergr RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R. i wsp. *Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine*. Br. J. Psychiatry 2011; 198(1): 51–58.

43. Kwentus J, Riesenberg RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS. i wsp. *Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine*. Bipolar Disord. 2012; 14(1): 31–40.
44. Jaeschke R, Siwek M, Brożek J, Brudkiewicz P. *Badania z randomizacją w psychiatrii*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(1): 109–121.
45. FDA. *Adasuve® (Loxapine) inhalation powder NDA 022549. Psychopharmacologic Drug Advisory Committee Briefing Document*; 2011.
46. Gross N, Greos LS, Meltzer EO, Spangenthal S, Fishman RS, Spyker DA. i wsp. *Safety and tolerability of inhaled Loxapine in subjects with asthma and chronic obstructive pulmonary disease-two randomized controlled trials*. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2014. Apr 18. [Epub ahead of print]
47. Spyker DA, Voloshko P, Heyman ER, Cassella JV. *Loxapine delivered as a thermally generated aerosol does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects*. J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(6): 665–674.

Adres: Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 21.07.2014
Zrecenzowano: 16.08.2014
Przyjęto do druku: 28.08.2014