

Iloperidon

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.¹, MUDr. Luboš Janů, Ph.D.²

¹Psychiatrická klinika LF UK v Plzni

²Fachklinik Furth im Wald

Iloperidon je atypické antipsychotikum patřící do skupiny SDA antagonistů. Jedná se o antipsychotikum, které bylo v roce 2009 FDA schváleno pro léčbu schizofrenie v USA, v České republice není dosud k dispozici. Iloperidon je účinný v léčbě schizofrenie stejně jako haloperidol. Má nízký výskyt extrapyramidových a metabolických nežádoucích účinků. Mezi časté nežádoucí účinky patří zejména ortostatická hypotenze, závratě, prodloužení QTc intervalu v závislosti na dávce v počátcích léčby. Účinnost a snášenlivost iloperidonu byla testována v souvislosti s genetickými markery. Bylo nalezeno několik nukleotidových polymorfizmů, které byly spojeny s vyšší účinností a vyšším rizikem prodloužení QTc intervalu.

Klíčová slova: iloperidon, antipsychotika, schizofrenie, farmakokinetika, účinnost.

Iloperidone

Iloperidone is an atypical antipsychotic drug of a group referred to as SDAs (serotonin/dopamine receptor antagonists). This antipsychotic was approved by the FDA for the treatment of schizophrenia in the United States in 2009; it is still not available in the Czech Republic. Iloperidone is as effective as haloperidol in the treatment of schizophrenia. It has a low rate of extrapyramidal and metabolic adverse effects. Common adverse effects mainly include orthostatic hypotension, dizziness, and a dose-dependent QTc interval prolongation early in the treatment. The efficacy and tolerance of iloperidone were evaluated in relation to genetic markers. Several nucleotide polymorphisms have been found to be associated with a higher efficacy and an increased risk of QTc interval prolongation.

Key words: iloperidone, antipsychotics, schizophrenia, pharmacokinetics, efficacy.

Prakt. lékáren. 2011; 7(3): 103–105

Úvod

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění postihující 1 % populace. Typicky začíná v adolescentním nebo mladším dospělém věku a ve velkém procentu má závažný a recidivující průběh s dalšími sociálními a ekonomickými dopady. Jedinou dostupnou a účinnou léčbou v akutní i udržovací fázi je užívání antipsychotik. V posledních letech jsou v léčbě schizofrenie využívána zejména antipsychotika II. generace (tzv. atypická antipsychotika), která jsou pacienty lépe snášena pro nižší výskyt nežádoucích účinků než antipsychotika I. generace (klasická antipsychotika). Kromě ovlivnění pozitivní symptomatiky (např. bludy, halucinace ...) lépe ovlivňují negativní (např. apatie, útlum, sociální stažení ...), afektivní (depresivní a úzkostné příznaky) a kognitivní (např. paměť, plánování, soustředění ...) symptomatiku. Antipsychotika II. generace se dělí do několika skupin podle receptorového profilu a klinické charakteristiky (např. D₂/D₃, SDA, MARTA antagonisté ...).

Historie

Iloperidon patří do skupiny antipsychotik II. generace (tzv. atypických antipsychotik). V květnu 2009 byl po dlouhé a komplikované cestě schválen ve Spojených státech FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu schizofrenie.

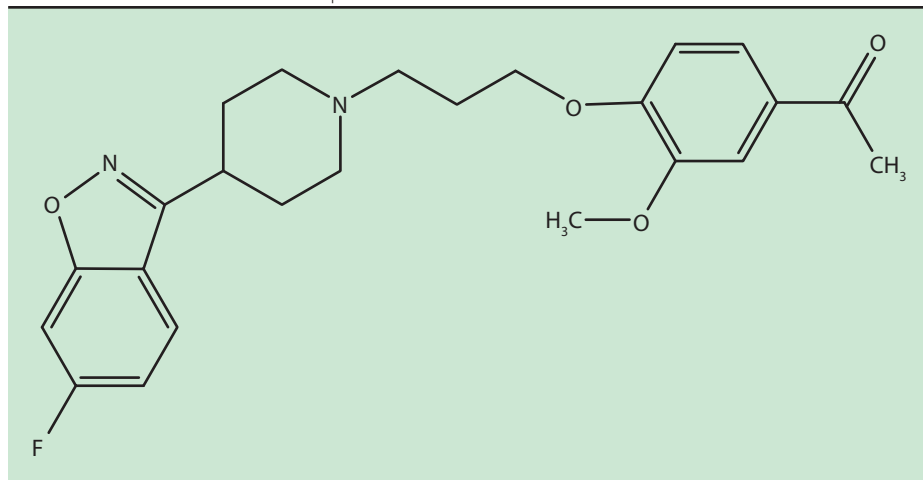
První zmínky o iloperidonu se objevily již v počátku 90. letech 20. století. Preparát byl vyvinut v laboratořích Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, po dalších krocích nakonec na iloperidon získala licenci firma Novartis. Na konci 90. let již probíhaly III. fáze klinických studií, které měly vést k registraci preparátu (Zomaril), ale v roce 2002 byl registrační proces přerušen pro riziko prodloužení QTc intervalu. V dalších letech na iloperidon získala licenci od Novartis firma Vanda Pharmaceutical, která pokračovala v klinickém zkoušení preparátu. V roce 2007 FDA registraci odmítla s žádostí o další průkaz účinnosti. Po jejich doplnění byl preparát schválen a uveden na trh firmou Novartis (1, 2, 3).

Mechanismus účinku

Iloperidon je piperidinyl-benzisoxazolový derivát, který je strukturálně velmi podobný risperidonu. Jedná se o SDA antagonistu. Iloperidon má vysokou afinitu k dopaminovým D₂, serotoninovým 5-HT_{2A} a dopaminovým D₃ receptorům. Dále má střední afinitu k dopaminovým D₄, serotoninovým 5-HT₆ a 5-HT₇ a adrenergním α₁ receptorům. Iloperidon má nízkou afinitu k dopaminovým D₁, serotoninovým 5-HT_{1A} a histaminovým H₁ receptorům a nevykazuje afinitu k muskarinovým M₁–M₅ receptorům. Iloperidon funguje antagonisticky na receptorech D₂, D₃, 5-HT_{1A} a α₁/α_{2C}.

Receptorový profil (mechanismus účinku) charakterizuje účinnost preparátu a určuje profil jeho nežádoucích účinků. Díky vysokému poměru blokady 5-HT_{2A} a D₂ receptorů je iloperidon preparát s antipsychotickým účinkem a zároveň s nízkým výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků. Ovlivněním 5-HT_{1A} a α_{2C} receptorů je vysvětlován antidepresivní a anxiolytický účinek, vznik posturální hypotenze je dán vazbou na α adrenergní receptory. Vzhledem k tomu, že iloperidon velmi málo ovlivňuje histaminové H₁ a muskarinové M receptory, nedochází k výraznějšímu nárůstu hmotnosti a rozvoji anticholinergních nežádoucích účinků (1, 4, 5, 6, 7).

Iloperidon se dobře vstřebává po perorálním podání, maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2–4 hodinách po podání. Farmakokinetika preparátu není ovlivněna příjmem potravy, pouze může být mírně zpomalen vstřebávání. Po absorpci dochází k rychlé distribuci v tkáních, iloperidon je v 93 % vázán na plazmatické bílkoviny. Iloperidon se metabolizuje v játrech prostřednictvím jaterních izoenzymů P450 CYP2D6 a CYP3A4 na 2 hlavní metabolity P88–8991 a P95–12113. Metabolit P95 nepřekračuje hematoencefalickou bariéru a nemá centrální účinek, je zodpovědný pouze za periferní nežádoucí účinky. Zatímco metabolit

Obrázek 1. Chemická struktura iloperidonu

P88 působí centrálně a má velmi podobný receptorový profil jako původní látka. Eliminační (vylučovací) poločas iloperidonu je v rozmezí od 18 hodin u rychlých metabolizérů, do 33 hodin u pomalých metabolizérů, rovnovážné koncentrace je dosaženo po 5–6 dnech podávání preparátu. Vylučovací poločas aktivního metabolitu P88 se pohybuje kolem 26 hodin u rychlých a 37 hodin u pomalých metabolizérů (1, 4, 5, 8).

Lékové interakce

Je nutná opatrnost při současném podávání iloperidonu a inhibitorů izoenzymů cytochromu P450. Inhibitory izoenzymu CYP 3A4 (např. ketokonazol) nebo CYP 2D6 (např. SSRI paroxetin, fluoxetin) mohou zpomalovat metabolismus iloperidonu a zvyšovat až dvojnásobně jeho plazmatické hladiny. Při současném podávání iloperidonu a paroxetinu nebo iloperidonu a ketokonazolu bylo u pacientů se schizofrenií popsáno prodloužení QTc intervalu. Při současném podávání těchto preparátů se doporučuje snížit dávkování iloperidonu až o jednu polovinu.

Metabolismus iloperidonu může být dále ovlivněn při jaterním poškození, kde se rovněž doporučuje při těžším postižení opatrnost při podávání nebo snížení dávky. Iloperidon je v naprosté většině metabolizován játry, pouze méně než 1 % je vyloučeno v nezměněné formě, proto není potřeba žádná úprava dávkování při renálním poškození.

Vzhledem k tomu, že se na metabolismu iloperidonu nepodílí izoenzym CYP 1A2, nedochází k ovlivnění farmakokinetiky preparátu u kuřáků (4, 5, 8).

Bezpečnost a snášenlivost iloperidonu

Bezpečnostní profil iloperidonu byl testován ve třech dvojité zaslepených krátkodobých stu-

díích fáze III, jako komparátory byly užity haloperidol, risperidon, ziprasidon a placebo.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky při podávání iloperidonu patřily závratě, sucho v ústech, somnolence a dyspepsie, s výjimkou dyspepsie byl výskyt nežádoucích účinků vázán na dávku iloperidonu. Přerušeni léčby pro NÚ bylo ve 4,8 % pro iloperidon, 7,6 % pro haloperidol, 6,2 % pro risperidon a 4,8 % pro placebo, podobné výsledky byly dosaženy při srovnání s ziprasidonom (9, 10). Iloperidon měl nejvyšší výskyt (19,5 %) ortostatické hypotenze ve srovnání s ostatními antipsychotiky v prvním týdnu léčby. Z dalších nežádoucích účinků, které jsou spojeny s léčbou iloperidonem, je důležité zmínit výskyt extrapyramidových NÚ, riziko prodloužení QTc intervalu a metabolické NÚ (9, 10, 11).

Extrapyramidové nežádoucí účinky (NÚ)

Iloperidon je jak v krátkodobých, tak i dlouhodobých sledováních spojován s velmi nízkým výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků včetně akatie. Iloperidon měl ve všech dávkách (od 4–24 mg denně) nižší výskyt extrapyramidových NÚ než haloperidol, risperidon a akatie než ziprasidon. Výskyt extrapyramidových NÚ nebyl signifikantně rozdílný od placeba (9).

Prodloužení QTc intervalu

Prodloužení QTc intervalu je spojeno s vyšším rizikem komorových arytmií (torsades de pointes), u iloperidonu bylo sledováno jak v krátkodobých, tak dlouhodobých studiích. V krátkodobém sledování se prodloužení QTc intervalu pohybovalo v rozmezí 2,9 až 9,1 milisekundy v závislosti na dávce iloperidonu, rozdíl byl signifikantní ve srovnání s placebem (5,0 ms u haloperidolu, 0,6 ms u risperidonu a 11,3 ms u ziprasidonu). V dlouhodobých sledo-

váních byly změny QTc intervalu u iloperidonu srovnatelné s haloperidolem. Ale u žádného pacienta s QTc intervalem pod 500 ms nedošlo k prodloužení nad tuto hodnotu. Vzhledem k výše zmíněným rizikům je při podávání iloperidonu nutná monitorace EKG a není vhodné podávání u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (10).

Metabolické nežádoucí účinky

Při krátkodobém podávání iloperidonu došlo k pouze mírnému nárůstu tělesné hmotnosti (nad 1,7 kg), klinicky signifikantní nárůst hmotnosti v 15,2 % (9, 10). Při dlouhodobé medikaci došlo pouze k nepatrnému zvýšení hodnot celkového cholesterolu, triglyceridů a glukózy. Při léčbě iloperidonem došlo ke snížení hladin prolaktinu (9, 10, 11).

Dávkování a způsob podávání

Iloperidon je podáván perorálně. Při nasazení iloperidonu je nutná zpočátku pomalá titrace dávky vzhledem k riziku ortostatické hypotenze způsobené bloádou α -adrenergních receptorů. Běžná počáteční (startovací) dávka iloperidonu je 1 mg 2× denně, dále je možné dávku navyšovat denně o 2–4 mg až k dosažení cílové dávky, která se pohybuje v rozmezí 6–12 mg denně. Pokud je medikace iloperidonem z nějakého důvodu přerušena na více než 3 dny, je doporučeno znovu dodržet titraci dávky. Maximální dávka iloperidonu je 24 mg/den, vyšší dávky ve studiích nebyly hodnoceny. Výskyt NÚ (zejména ortostatická hypotenze, somnolence, závratě) při léčbě iloperidonem se zvyšuje se zvyšováním dávky antipsychotika (1, 4, 8).

Účinnost a indikace

Účinnost a snášenlivost iloperidonu byla zkoušena na více než 3000 pacientů v celkem 9 studiích (2 studiích fáze II, 4 studiích fáze III a ve 3 dlouhodobých studiích). Iloperidon je indikován u pacientů k léčbě schizofrenie (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Klinické studie

Krátkodobá účinnost

Fáze II

V první 6týdenní studii byl iloperidon srovnáván s placebem v léčbě schizofrenie a byl signifikantně účinnější než placebo (12, 13). Druhá studie sledovala snášenlivost maximálních dávek s ohledem na ortostatickou hypotenzi. Pacienti dobře snášeli dávky až do 32 mg iloperidonu denně (12, 14).

Tabulka 1. Přehled klinických studií

Studie	Délka (týdny)	Počet pacientů	Medikace (typ, dávka, počet pacientů)	Výsledek
Potkin, a kol. 2008 I.	6	621	Iloperidon 4 mg/d (n = 121) Iloperidon 8 mg/d (n = 125) Iloperidon 12 mg/d (n = 124) Haloperidol 15 mg/d (n = 124) Placebo (n = 127)	Iloperidon 4 mg ns vs. placebo Iloperidon 8 mg ns vs. placebo Iloperidon 12 mg > placebo Haloperidol > placebo
Potkin, a kol. 2008 II.	6	616	Iloperidon 4–8 mg/d (n = 153) Iloperidon 10–16 mg/d (n = 154) Risperidon 4–8 mg/d (n = 153) Placebo (n = 156)	Iloperidon 4–8 mg > placebo Iloperidon 10–16 mg > placebo Risperidon > placebo
Potkin, a kol. 2008 III.	6	706	Iloperidon 12–16 mg/d (n = 244) Iloperidon 20–24 mg/d (n = 145) Risperidon 6–8 mg/d (n = 157) Placebo (n = 160)	Iloperidon 12–16 mg ns vs. placebo Iloperidon 20–24 mg > placebo Risperidon > placebo
Cutler, a kol. 2008	4	606	Iloperidon 24 mg/d (n = 295) Ziprasidon 160 mg/d (n = 149) Placebo (n = 149)	Iloperidon > placebo Ziprasidon > placebo
Kane, a kol. 2008	52	473	Iloperidon 4–16 mg/d (n = 359) Haloperidol 5–20 mg/d (n = 114)	Iloperidon = haloperidol

Fáze III

V krátkodobých studiích (6 týdnů) byla srovnávána účinnost iloperidonu, placebo a aktivního komparátoru (haloperidol, risperidon a ziprasidon) v léčbě schizofrenie. Iloperidon byl v dávkách nad 12 mg účinnější než placebo, dále jeho účinnost byla srovnatelná s ostatními aktivními komparátory (10, 15).

Dlouhodobá účinnost

Dlouhodobá účinnost iloperidonu byla testována ve třech 52týdenních prospektivních, dvojitě zaslepených studiích, iloperidon byl srovnáván s haloperidolem. Byla sledována doba do relapsu, frekvence relapsu, ukončení pro nedostatečnou účinnost. Ve všech parametrech byl iloperidon srovnatelný s haloperidolem (11). Prodrobnější přehled studií (počet zařazených pacientů, užitá medikace včetně dávkování, délka studií) viz tabulka 1.

Farmakogenetika iloperidonu

Účinnost a snášenlivost iloperidonu byla testována v několika studiích v souvislosti s genetickými markery. Bylo nalezeno několik nukleotidových polymorfizmů, které byly spojeny s vyšší účinností a vyšším rizikem prodloužení QTc intervalu.

Volpi, a kol. popsali na 6 lokusech DNA polymorfizmy, které byly spojené s prodloužením QTc intervalu v počátcích léčby iloperidonem (16). Nepodařilo se však potvrdit souvislost jiných typů NÚ (nárůst hmotnosti) a polymorfizmem genu pro serotoninový receptor (17).

V další studii byla sledována souvislost genetických markerů a účinnosti iloperidonu. V této studii bylo nalezeno 6 jednotlivých nukleotidových polymorfizmů, které byly spojeny s lepším terapeutickým odpovědí při léčbě iloperidonem (18).

Závěr

Ačkoli se jedná o první poklozapinové atypické antipsychotikum, které bylo známé již v 90. letech 20. století, k pacientům se po velmi komplikované cestě k registraci dostalo téměř po 20 letech.

Iloperidon je antipsychotikum II. generace – SDA antagonist. Jedná se o antipsychotikum s nízkým výskytem extrapyramidových a metabolických NÚ. Nezpůsobuje zvýšení hladin prolaktinu. Iloperidon je stejně účinný v léčbě schizofrenie jako haloperidol. V rámci studií byl zkoušen u vybraných populací pacientů. Stejně jako u jiných registračních studií, do studií nebyli zařazeni pacienti s abuzem psychoaktivních látek, pacienti farmakorezistentní a další skupiny pacientů.

Vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu zejména v počátcích léčby je nutná monitorace EKG a lék by neměl být podáván pacientům s kardiovaskulárními onemocněními, která by zvyšovala riziko rozvoje komorových arytmií. Farmakogenetika (vyloučení nevhodné subpopulace) může tuto potřebu výrazně omezit. Jinou nevýhodou iloperidonu je nutnost pomalé titrace dávky kvůli riziku ortostatické hypotenze. Otázkou zůstává, kdy a zda vůbec bude iloperidon dostupný k léčbě schizofrenie v České republice. Jeho příchod před 15 lety by způsobil jistě větší rozruch.

Literatura

1. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotics. Int J Clin Pract 2009; 63(8): 1237–1248.

2. Citrome L. Iloperidone redux: a dissection of the Drug Approval Package for this newly commercialised second-generation antipsychotic. Int J Clin Pract 2010; 64: 707–718.

3. Mohr P. Iloperidon: variace na obehnané téma anebo první aplikace personalizované medicíny v psychiatrii? Psychiatrie 2010; 14(3): 153–157.

4. Vanda Pharmaceuticals. Fanapt (iloperidone tablets) Prescribing information. Revised 12/2010.

5. US Food and Drug Administration. Fanapt (iloperidone), Drug Approval Package, NDA 022192, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022192s000TOC.cfm, June 2009.

6. Kongsamut S, Roehr JE, Cai J. Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors. Eur J Pharmacol 1996; 317: 417–423.

7. Kalkman HO, Subramanian N, Hoyer D. Extended radioligand binding profile of iloperidone: A broad spectrum dopamine/serotonin/norepinephrine receptor antagonist for the management of psychotic disorders. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 904–914.

8. Caccia S, Pasina L, Nobili A. New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. Drug Des Devel Ther 2010; 4: 33–48.

9. Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, et al. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(2 Suppl 1): 12–19.

10. Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, et al. Four week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(2 Suppl 1): 20–28.

11. Kane JM, Lauriello J, Laska E, et al. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(2 Suppl 1): 29–35.

12. Corbett R, Griffiths L, Shipley JE, et al. Iloperidone: preclinical profile and early clinical evaluation. CNS Drug Rev 1997; 3: 120–147.

13. Borison RL, Huff FJ, Griffiths L. Efficacy of 4 mg/day and 8 mg iloperidone administered to schizophrenic patients for 42 days. Psychopharmacol Bull 1996; 32: 416.

14. Mucke HA, Castaner J. Iloperidone. Drug Future 2000; 25: 29–40.

15. Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD. Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(2 Suppl 1): 4–11.

16. Volpi S, potkin SG, Malhotra AK, Licamele L, Lavedan C. Applicability of a genetic signature for enhanced iloperidone efficacy in the treatment of schizophrenia. J Clin Psychiatry 2009; 70: 801–809.

17. Thompson A, Lavedan C, Volpi S. Absence of weight gain association with the HTR2C-759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. Psych Res 2010; 175: 271–273.

18. Lavedan C, Licamele L, Volpi S, Hamilton J, Heaton C, Mack K, Lannan R, Thomson A, Wolfgang CD, Polymeropoulos MH. Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. Mol Psychiatry 2009; 14: 804–819.

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK v Plzni
Alej svobody 80, 301 00 Plzeň
rackova@fnplzen.cz