

Krzysztof Artur Kucia, Aneta Sikora

Asenapina – nowy lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji

Asenapine – a novel second generation antipsychotic drug

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Correspondence to: Krzysztof Artur Kucia, Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, tel./faks: 32 205 92 60, e-mail: krzykuc@mp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Asenapina jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym, dopuszczonym w 2009 roku przez FDA do leczenia ostrych epizodów schizofrenii oraz epizodów manii i epizodów mieszanych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową typu I u dorosłych. Nazwa handlowa asenapiny w USA to Saphris, natomiast proponowana w Unii Europejskiej to Sycrest. Planowana na rok 2010 rejestracja europejska ma objąć analogiczne wskazania, z wyjątkiem epizodów mieszanych w przebiegu CHAD. Asenapina wykazuje duże powinowactwo i wysoką swoistość w stosunku do receptorów dopaminowych, serotoninowych, adrenergicznych i histaminowych. Lek jest metabolizowany do dwóch nieaktywnych metabolitów, a okres jego połowicznej eliminacji wynosi mniej więcej 24 godziny. Asenapina jest dostępna w postaci tabletek podjęzykowych, zapewniających optymalne i szybkie wchłanianie leku. Dawka zalecana w schizofrenii to 5 mg dwa razy na dobę, w CHAD typu I zaleca się rozpoczęcie terapii od 10 mg dwa razy dziennie. Badania kliniczne z użyciem asenapiny wykazały w stopniu statystycznie znamiennej jej skuteczność w zmniejszaniu nasilenia zarówno objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii, jak i objawów manii. We wszystkich badaniach lek był dobrze tolerowany. Najczęściej pojawiającymi się działaniami niepożądanymi były: bezsenność, nadmierna senność, bóle głowy i przyrost masy ciała, których nasilenie oceniono jako łagodne lub umiarkowane.

Słowa kluczowe: asenapina, lek przeciwpsychotyczny, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

Summary

Asenapine is a new antipsychotic drug, approved by the FDA in 2009 for the acute treatment of schizophrenia in adults and for the acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder in adults. The trade name of asenapine in USA is Saphris and proposed trade name in EU is Sycrest. Intended in 2010 European registration comprise analogous indications except mixed episodes associated with bipolar I disorder. Asenapine has showed high affinity and specificity to numerous dopamine, serotonin, noradrenaline and histamine receptors. Both of two major metabolites of the drug are inactive, and the mean elimination half-life is approximately 24 hours. Asenapine is recommended to be administered as a sublingual tablets, ensuring optimal and rapid absorption. The recommended dose in schizophrenia is 5 mg given twice daily, the recommended starting dose in bipolar disorder is 10 mg twice daily. Clinical trials with asenapine proved significantly its efficacy in reduction of positive and negative symptoms of schizophrenia as well as symptoms of manic episodes. In all clinical trials, it was generally well tolerated. The most often adverse events were insomnia, somnolence, headache and weight increased, reported as mild or moderate.

Key words: asenapine, antipsychotic drug, schizophrenia, bipolar disorder

WSTĘP

Asenapina (ORG 5222) jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym w leczeniu schizofrenii oraz epizodów manii i epizodów mieszanych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) typu I z lub bez objawów psychotycznych u dorosłych. W komunikacie z dnia 14 sierpnia 2009 roku amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food and

Drug Administration, FDA) dopuścił lek do stosowania w powyższych wskazaniach⁽¹⁾. Nazwa handlowa leku w USA to Saphris. Według informacji producenta leku, firmy Schering-Plough, przewidywana rejestracja asenapiny pod handlową nazwą Sycrest w Unii Europejskiej ma nastąpić w lipcu 2010 roku. Wskazania do stosowania leku w Europie mają objąć leczenie schizofrenii oraz epizodów manii w przebiegu CHAD typu I u dorosłych.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Asenapina wykazuje unikalny profil działania receptorowego. Badania wykorzystujące klonowane ludzkie receptory wykazały, że asenapina w porównaniu z innymi specyfikami (klozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, aripiprazol, haloperidol) ma najwyższe powinowactwo wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, 5-HT₇, 5-HT_{2B} i 5-HT₆, jak również receptorów adrenergicznych α_{2B} i dopaminowych D₃⁽²⁾. Asenapina wykazała także powinowactwo do receptorów histaminowych H₁ i H₂ oraz dopaminowych D_{2S} i D_{2L}. Powinowactwo leku do receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} jest odpowiednio 19- i 38-krotnie wyższe niż do receptorów D₂⁽²⁾.

Preparat charakteryzuje się silnymi właściwościami antagonistycznymi w stosunku do sklonowanych ludzkich receptorów 5-HT_{1A}, ale w warunkach *in vivo* stwierdzono, że asenapina jest częściowym agonistą receptorów 5-HT_{1A} szczura^(2,3). Wysoka swoistość receptorowa asenapiny, na co wskazuje brak powinowactwa do receptorów muskarynowych i β -adrenergicznych, odróżnia lek od wielu innych neuroleptyków atypowych, takich jak klozapina, i może przyczynić się do lepszej tolerancji⁽²⁾.

Jej unikalny profil receptorowy, polegający na wysokim powinowactwie do receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} przy jednoczesnym blokowaniu receptorów D₂, może zapewnić przewagę nad innymi lekami atypowymi w zakresie objawów negatywnych schizofrenii⁽²⁾. Także działanie agoantagonistyczne asenapiny może przynosić poprawę w zakresie funkcji poznawczych, lęku, nastroju oraz zapewnić lepszą kontrolę objawów pozytywnych choroby⁽⁴⁾.

Asenapina jest metabolizowana przez UDP-glukuroniltransferazę oraz izoenzymy cytochromu P450 (CYP), głównie CYP 1A2, do dwóch nieaktywnych metabolitów: N-glukuronidu i N-dezmetylasenapiny⁽⁵⁾. Okres połowicznej eliminacji asenapiny wynosi mniej więcej 24 godziny⁽⁵⁾.

KLINICZNA SKUTECZNOŚĆ ASENAPINY

Przeprowadzono liczne badania kliniczne z użyciem asenapiny. W dwóch randomizowanych badaniach w warunkach podwójnie ślepej próby z użyciem placebo u dorosłych z zaostrzeniem schizofrenii stosowanie asenapiny przez 6 tygodni zmniejszyło nasilenie objawów choroby w skali zespołu pozytywnego i negatywnego (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) w stopniu znamienne wyższym od placebo^(6,7). Poprawa wyrażona redukcją punktacji w skali PANSS u otrzymujących asenapinę była widoczna już po 2 tygodniach leczenia⁽⁶⁾. Dodatkowo u pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi schizofrenii asenapina w stopniu porównywalnym z olanzapiną znamienne zmniejszyła ich nasilenie w skali oceny objawów negatywnych (Negative Symptom Assessment, NSA-16) po 26-tygodniowym randomizowanym badaniu w warunkach podwójnie ślepej próby⁽⁸⁾. Przedłużenie próby o kolejne 26 tygodni potwierdziło znamienne efektywność obu leków⁽⁹⁾.

W trzech badaniach randomizowanych w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo: dwóch z asenapiną w monoterapii oraz w badaniu, w którym lek stosowano

jako leczenie wspomagające pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii lub mieszanego, związanego z CHAD typu I, po 3 tygodniach uzyskano statystycznie znamienne obniżenie nasilenia objawów w skali manii Younga (Young Mania Rating Scale, YMRS) w porównaniu z grupą stosującą placebo⁽¹⁰⁻¹²⁾. Znamienne obniżenie wyjściowej punktacji w skali YMRS było widoczne już po 2 dniach farmakoterapii asenapiną lub olanzapiną, również po 9 i 40 tygodniach oba leki wykazywały zbliżoną skuteczność⁽¹¹⁻¹³⁾.

DAWKOWANIE

Dawka zalecana w schizofrenii to 5 mg asenapiny podjęzykowo dwa razy na dobę. W CHAD typu I rekomenduje się rozpoczęcie terapii od 10 mg asenapiny dwa razy dziennie. Dawka leku może być zmniejszona do 5 mg dwa razy dziennie w razie wystąpienia objawów niepożądanych⁽¹⁴⁾.

TOLERANCJA ASENAPINY

Dane na temat tolerancji leku zebrano w oparciu o przedstawione powyżej badania kliniczne oraz dzięki 52-tygodniowemu badaniu randomizowanemu, z podwójnie ślepą próbą, porównującemu asenapinę z olanzapiną u chorych z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, prowadzonemu także w ponad 20 ośrodkach klinicznych w Polsce⁽¹⁵⁾. Asenapina była dobrze tolerowana zarówno podczas krótko-, jak i długoterminowego stosowania, większość występujących działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie^(6,7,11,12,15). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w ciągu 6 tygodni wynosił 10% dla asenapiny, 7% dla rysperydonu i 11% dla placebo⁽⁶⁾. W ciągu roku 10% chorych otrzymujących asenapinę i 8% otrzymujących olanzapinę przerwało leczenie z analogicznych przyczyn⁽¹⁵⁾.

Podczas 26-tygodniowego leczenia asenapiną pacjentów ze schizofrenią najczęściej pojawiającymi się działaniami niepożądanymi były: bezsenność, nadmierna senność oraz bóle głowy, natomiast w badaniu rocznym najczęściej odnotowywano bezsenność i przyrost masy ciała^(8,15).

W krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych pacjentów ze schizofrenią objawy pozapiramidowe występowały u 8-18% otrzymujących asenapinę i 10% placebo^(6-9,15).

Zwiększenie masy ciała powyżej 7% wartości wyjściowej odnotowano u 4-7% w trakcie terapii asenapiną, 17% zażywających rysperydon, 13-19% olanzapinę i 2% otrzymujących placebo w krótkoterminowych badaniach pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii lub ostrym epizodem manii w CHAD typu I^(6,16). W rocznym badaniu odsetek chorych z istotnym klinicznie przyrostem masy ciała wyniósł 15% dla asenapiny i 36% dla olanzapiny; średni przyrost masy ciała dla asenapiny i olanzapiny to odpowiednio 0,91 kg i 4,18 kg⁽¹⁵⁾.

U chorych z ostrym epizodem schizofrenii hiperprolaktynemia występowała u 4-9% otrzymujących asenapinę^(6,7). Wzrost stężenia glukozy we krwi na czczo powyżej 20% górnej granicy normy u przyjmujących asenapinę, rysperydon lub placebo wystąpił odpowiednio u 14%, 20% i 12% pacjentów⁽⁶⁾.

W badaniu odstępu QTc dla C_{max} asenapiny w pełnym zakresie stosowanych dawek (5-20 mg/d) średnie jego wydłużenie okazywało się mniejsze od 5 ms⁽¹⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone badania potwierdziły wysoką, porównywalną z olanzapiną skuteczność asenapiny w leczeniu zarówno zaostrenia schizofrenii, jak i związanego z CHAD epizodu manii lub mieszanego, przy jej lepszej tolerancji. Profil działania receptorowego asenapiny może determinować jej wysoką skuteczność w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii. Lek charakteryzuje prosty schemat dawkowania, a podjęzykowy sposób podawania zapewnia szybkie wchłanianie asenapiny.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm177401.htm>
2. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H.F.: Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J. Psychopharmacol.* 2009; 23: 65-73.
3. Ghanbari R., El Mansari M., Shahid M., Blier P.: Electrophysiological characterization of the effects of asenapine at 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, α_2 -adrenergic and D₂ receptors in the rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 177-187.
4. Weber J., McCormack P.: Asenapine. *CNS Drugs* 2009; 23: 781-792.
5. Dogterom P., Hulskotte E., Gerrits M.: Asenapine pharmacokinetics: influence of cytochrome p450 modulators and UDP-glucuronyltransferase inhibition. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18 (supl. 4): 452-453.
6. Potkin S.G., Cohen M., Panagides J.: Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo-and risperidone-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1492-1500.
7. Kane J.M., Zhao J., Cohen M.: Efficacy and safety of asenapine in patients with acute schizophrenia (abstract no. NR4-051). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2008 May 3-8; Washington, DC.
8. Cazorla P., Panagides J., Alphas L.: Asenapine versus olanzapine in patients with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia (abstract no. NR4-082). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2008 May 3-8; Washington, DC.
9. Cazorla P., Phiri P., den Hollander W.: Long-term treatment with asenapine versus olanzapine in subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia (abstract no. 088). 47th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. 2008 Dec 7-11; Scottsdale, AZ.
10. Calabrese J.R., Cohen M., Zhao J.: Efficacy and safety of asenapine adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder (abstract no. NR3-061). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2008 May 3-8; Washington, DC.
11. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J. i wsp.: A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 673-686.
12. McIntyre R.S., Cohen M., Zhao J. i wsp.: Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 815-826.
13. McIntyre R., Cohen M., Zhao J.: Double-blind extension studies of asenapine in patients with bipolar mania (abstract no. NR4-092). 161st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2008 May 3-8; Washington, DC.
14. <http://www.saphris.com/saphris/index.jsp>
15. Emsley R.A., Schoemaker J.H., Vrijland P.: Long-term safety of asenapine versus olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (abstract no. 323). 21st Annual US Psychiatric and Mental Health Congress. 2008 Oct 30-Nov 1; San Diego, CA.
16. McIntyre R., Panagides J., Alphas L.: Treatment of mania in bipolar I disorder: a placebo- and olanzapine-controlled trial of asenapine (ARES 7501005). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007; 17 (supl. 4): 383.
17. Chapel S., Hutmacher M.M., Haig G. i wsp.: Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *J. Clin. Pharmacol.* 2009; 49: 1297-1308.