

✓ **Комплаєнс для пацієнта**  
завдяки швидкому всмоктуванню<sup>2, 3</sup>

✓ **Можливість застосовувати**  
**ОДТ сублінгвально**  
(при проблемах з ковтанням)<sup>4</sup>

✓ **Кращий**  
**метаболический профіль:**<sup>2, 5</sup>

- Нижче збільшення ваги
- Втрата ваги при переході з СОР на ОДТ (на вищих дозах втрата ваги більша)

# ПОВЕРНЕННЯ ДО РЕАЛЬНОСТІ

Ви обираєте  
**ОЛАНЗАПІН!**

- ✓ Шизофренія
- ✓ Маніакальний епізод

**Золафрен** пропонує форму та дозу  
в залежності від клінічної ситуації

- ✓ Профілактика рецидивів при біполярному розладі
- Дози знаходяться в межах 5–20 мг/день, як зазначено в короткій характеристиці продукту Європейського Союзу і етикетці FDA<sup>6</sup>

**Золафрен**  
оланзапін

**Золафрен**  
оланзапін ОДТ

**З АПЕЛЬСИНОВИМ СМАКОМ<sup>1</sup>**



СОР таб.  
5 мг № 30,  
10 мг № 30



**NEW**



ОДТ таб.  
10 мг № 28,  
20 мг № 28

СОР – стандартна таблетка для перорального застосування. ОДТ – таблетка, що диспергується в ротовій порожнині.

**Золафрен**, таблетки № 30, 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну. **Золафрен Фаст**, таблетки № 28, що диспергуються в ротовій порожнині містить 10 мг або 20 мг оланзапіну. **Показання:** лікування шизофренії, підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії, лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступенів, профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних компонентів препарату; відо-

мий ризик закритокутової глаукоми. **Побічні реакції:** (спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів): сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові та інші. Р.П. № UA 2604/01/01, № UA 2604/01/02/. **Виробник.** АТ «Адамед Фарма», Польща.

**Коротка інформація для медичного застосування препаратів Золафрен та Золафрен Фаст.** Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Золафрен Фаст. 2. B. Łoza, Przegląd Kliniczny Review of Clinical Neuropsychiatry VOL. 5 (NR 4)/2013: 231-235. 3. Istvan Bitter et al, The World Journal of Biological Psychiatry, 2010; 11: 894-903. 4. John S. Markowitz et al, Journal of Clinical Pharmacology, 2006; 46: 164-171. 5. Bharat Chawla et al, Hum. Psychopharmacol Clin Exp, 2008; 23: 211-216. 6. L. San et al., CNS Neuroscience & Therapeutics 14 (2008) 203-214.

# Застосування оланзапіну в лікуванні пацієнтів із резистентною шизофренією

**Резистентна до лікування шизофренія є доволі поширеною формою. Клозапін вважається «золотим стандартом» лікування фармакорезистентної шизофренії, але він підходить не всім пацієнтам, зокрема, через непереносимість побічних ефектів або неможливість здійснювати необхідний моніторинг показників аналізу крові. Тож актуальним є пошук альтернативних фармакологічних стратегій. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті L. Gannon et al. «High-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review» видання *The Adv Psychopharmacol* (2023 May 11; 13: 20451253231168788), присвяченої застосуванню оланзапіну у високих дозах як лікувальної альтернативи клозапіну в пацієнтів із резистентною до терапії шизофренією.**

Близько 30% пацієнтів із шизофренією страждають на резистентну до лікування форму захворювання, пов'язану зі значними функціональними порушеннями (Lally, 2016). Клозапін як «золотий стандарт» лікування пацієнтів із резистентною до терапії шизофренією додано до національних клінічних рекомендацій різних країн. Проте деякі пацієнти потребують альтернативного лікування, зокрема, через клінічні протипоказання щодо застосування клозапіну, побічні ефекти або небажання / неможливість моніторити показники крові (Flanagan et al., 2020).

Оланзапін є ефективним препаратом при нерезистентній шизофренії. За даними метааналізу, він є одним з найефективніших антипсихотичних засобів порівняно з препаратами першого покоління та іншими антипсихотиками другого покоління (Leucht et al., 2013; Huhn et al., 2019). У дослідженні CATIE було продемонстровано, що оланзапін (у кінцевій середній дозі 23,4±7,9 мг) має ефективність, еквівалентну клозапіну (у кінцевій середній дозі 332,1±156,9 мг) за показником частоти припинення лікування з усіх причин (McEvoy, 2006).

Протягом останніх 20 років низка подвійних сліпих і відкритих досліджень засвідчили, що оланзапін у високих дозах (>20 мг/добу) може бути ефективним засобом для резистентної до лікування шизофренії (Citrome, 2009; Botts, 2004).

Метою систематичного огляду L. Gannon et al. було дослідити клінічні ефекти та переносимість оланзапіну у високих дозах порівняно з іншими антипсихотичними препаратами при лікуванні пацієнтів із резистентною шизофренією.

## Дані рандомізованих контрольованих досліджень

Один із систематичних оглядів охоплював дані 10 досліджень, опублікованих упродовж 1998-2013 рр. Це перше дослідження, у якому вивчали ефективність застосування оланзапіну у високих дозах для лікування резистентної шизофренії. Зокрема, у трьох із цих досліджень було продемонстровано, що оланзапін у високих дозах еквівалентний за ефективністю клозапіну (Tollefson et al., 2001; Volavka et al., 2002; Meltzer et al., 2008).

G.D. Tollefson et al. (2001) виконали подвійне сліпе багатокентрове рандомізоване клінічне дослідження, у якому взяли участь пацієнти із 14 країн. Вони отримували оланзапін у дозах 15–25 мг/добу (середня добова доза 20,5 мг) або клозапін у дозах 200–600 мг/добу (середня добова доза 303,6 мг). Як зазначають дослідники, 107 учасників пройшли 18-тижневий подвійний сліпий період. Для обох груп було продемонстровано внутрішньогрупове поліпшення показників з однаковою відповіддю на лікування. Встановлено, що оланзапін не поступався клозапіну за ефективністю.

За даними іншого подвійного сліпого перехресного дослідження, близько 30% пацієнтів, які отримували клозапін, мали зниження показників за короткою оцінювальною шкалою психіатричного стану (BPRS) на 20% і більше порівняно з 0% у пацієнтів, які приймали оланзапін (Conley, 2003).

Упродовж першого 8-тижневого періоду дослідження учасникам призначали оланзапін у фіксованій дозі 50 мг або клозапін у фіксованій дозі 450 мг. Протягом другого 8-тижневого періоду лікування змінювалося на альтернативне в таких само фіксованих дозах. Оскільки відомо, що клозапін має посилений із часом ефект, імовірно, що в учасників, які перейшли з клозапіну на оланзапін у високих дозах, могли бути симптоми абстиненції, що позначилось на ефективності показників у цій групі.

К.Н. Littrell et al. (2000) описали, що 90% пацієнтів, які перейшли з клозапіну на оланзапін, щоб уникнути побічних ефектів, мали успішну відповідь на останній препарат.

У ще одному рандомізованому клінічному дослідженні R.R. Conley et al. (1998) порівнювали ефективність оланзапіну у високих дозах із застосуванням хлорпромазину. Так, протягом 8 тиж. пацієнти отримували або оланзапін у фіксованій дозі 25 мг, або хлорпромазін у фіксованій дозі 1200 мг. Не виявлено суттєвої різниці щодо ефективності між двома групами, при цьому за обох підходів до лікування спостерігали помірну редукцію симптомів у групі. Автори метааналізу зазначають, що в проспективному відкритому дослідженні пацієнти, які не отримали клінічної відповіді на оланзапін у високих дозах, почали приймати клозапін і протягом

подальшого 8-тижневого періоду 41% із них мали поліпшення стану (Conley et al., 1999). Цей результат підтвердив, що клозапін ефективний за шизофренії, резистентної до оланзапіну у високих дозах.

М. Ermilov et al. (2013) порівнювали ефективність D-серину, який діє через посилення функції рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), та оланзапіну у високій дозі. У дослідженні брали участь стаціонарні пацієнти, які відповідали критеріям резистентності до лікування: 1) постійні позитивні симптоми, тобто показник  $\geq 4$  балів за принаймні двома із чотирьох шкал позитивних симптомів; 2) загальні показники  $\geq 45$  балів за BPRS та  $\geq 4$  балів за шкалою загального клінічного враження (CGI); 3) відсутність періоду належного соціального чи професійного функціонування впродовж останніх 5 років; 4) щонайменше три періоди лікування звичайними антипсихотичними засобами принаймні двох хімічних класів протягом попередніх п'яти років без значного полегшення стану і без поліпшення хоча б на 20% загальної оцінки за BPRS. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо вони отримували клозапін. Учасники отримували фіксовану дозу D-серину (3000 мг, монотерапія) або оланзапіну (30 мг) протягом 10 тижнів. Після завершення дослідження пацієнти, що отримували оланзапін, мали значне симптоматичне поліпшення порівняно з групою лікування D-серином, визначене за показниками шкали оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS).

## Результати відкритих досліджень

До систематичного огляду було залучено дані відкритих (нерандомізованих неконтрольованих) досліджень. Зокрема, у відкритому дослідженні в Канаді оцінювали ефективність оланзапіну у високих дозах у пацієнтів із резистентною шизофренією, застосовуючи гнучке дозування (до 40 мг на добу) (Dursun et al., 1999).

Визначення стійкої до лікування шизофренії базувалося на консервативних підходах: відсутність значущого симптоматичного поліпшення після принаймні трьох 6-тижневих курсів антипсихотичної терапії з добовою дозою 1000 мг еквіваленту хлорпромазину впродовж попередніх п'яти років. Усі учасники завершили дослідження і на момент його закінчення (коли середня добова доза оланзапіну становила 28,1 мг) 50% пацієнтів відповіли на лікування. Пацієнти, які отримували дози >20 мг, продемонстрували дещо більше покращення стану. Це підтвердили дані метааналізу, у якому було визначено, що крива ефективності оланзапіну «доза-відповідь» може збільшуватися за дозувань, що перевищують 95% визначеної ефективної дози (тобто 15,8 мг для оланзапіну) (Leucht et al., 2020).

В іншому відкритому дослідженні пацієнти отримували лікування оланзапіном у добових дозах 10-25 мг упродовж 13 тиж. Критеріями включення була резистентність шизофренії до лікування, яку визначали як відсутність відповіді на попередні курси терапії щонайменше двома різними антипсихотиками (зокрема, клозапіном) у добових дозах, еквівалентних 750 мг хлорпромазину, протягом щонайменше чотирьох тижнів кожен, а також докази порушення соціального функціонування впродовж двох років. Значну редукцію як позитивних, так і негативних симптомів фіксували у всіх пацієнтів (Chiu et al., 2003). Подібними були результати відкритого дослідження J.P. Lindenmayer et al. (2001). Так, у всіх пацієнтів, які отримували оланзапін у дозі >20 мг/добу, спостерігалось значне збільшення зміни показників негативних і позитивних симптомів за PANSS порівняно з тими, хто отримував оланзапін у меншому дозуванні.

Два дослідження охоплювали пацієнтів, яких можна вважати надрезистентними до лікування, оскільки деякі з них раніше не реагували на терапію клозапіном. В одному із них стан жодного з тих, хто не відповів на клозапін, не поліпшився після лікування оланзапіном у високих дозах, а більшість учасників вибули через погіршення психотичних симптомів (Chiu et al., 2003). В іншому дослідженні не встановлено значущої різниці щодо поліпшення стану тих, хто раніше не відповів на лікування клозапіном (Lindenmayer et al., 2001).

Проте публікація M. Launer (1998) про серію випадків продемонструвала, що пацієнти, які не відповіли на попереднє пробне лікування антипсихотиками, зокрема й клозапіном, надалі мали відповідь на терапію оланзапіном (40-60 мг на добу) із поліпшенням показників за шкалою загальної оцінювання функціонального статусу (GAS) і шкалою CGI.

## Когнітивні функції

Особливістю огляду L. Gannon et al. є визначення вторинних результатів щодо когнітивних функцій. У двох дослідженнях було підтверджено статистично значуще поліпшення когнітивних функцій при застосуванні оланзапіну у високих дозах (Meltzer et al., 2008; Kishi et al., 2013).

Ці результати збігалися з попередніми висновками R.C. Smith et al. (2001) про значуще покращення загальних показників нейропсихологічного тесту та специфічних когнітивних тестів порівняно з базовими показниками після трьох місяців лікування оланзапіном (20-40 мг).

## Агресивна поведінка

Одним із чинників, що передбачає застосування високих доз антипсихотичних препаратів є анамнестичні дані щодо насильства та агресії (Sim et al., 2009). L. Citrome et al. (2009) вивчали ефективність оланзапіну у високих дозах для пацієнтів із шизофренією або спорідненими розладами, що супроводжуються агресією. За висновками авторів, вищі дози оланзапіну були ефективними за агресивної поведінки та для симптоматичного лікування пацієнтів з ажитацією.

## Побічні реакції

У десяти дослідженнях, що увійшли до цього огляду, терапія оланзапіном у дозах, вищих за стандартні, не була пов'язана з будь-якими серйозними або летальними явищами та, як правило, добре переносилася. Найпоширенішим побічним ефектом під час застосування високих доз оланзапіну була сухість у роті (48%), наступне за поширеністю небажане явище – сонливість (44%).

На думку авторів, пріоритетним показником переносимості слід вважати збільшення ваги у відповідь на високі дози оланзапіну. За даними цього огляду, загальна поширеність збільшення маси тіла серед пацієнтів становила 18%.

У дослідженні H.Y. Meltzer et al. (2008) пацієнти отримували оланзапін (25-45 мг) або клозапін (300-900 мг), лікування оланзапіном у високій дозі було пов'язане зі значущим збільшенням ваги (у середньому на ~7,2 кг) порівняно зі збільшенням на ~1,5 кг у разі приймання клозапіну. В іншому дослідженні збільшення ваги було статистично (хоча не клінічно) значущим. Застосування денної дози 10-25 мг оланзапіну впродовж 13 тиж. асоціювалося з підвищенням середньої маси тіла з 63,9 кг до 66 кг (на 3,2%) (Chiu et al., 2003).

## Висновки

На думку L. Gannon et al., представлені дані дають змогу обґрунтовано зробити висновок, що оланзапін у дозах, вищих за стандартні, є безпечним та ефективним для лікування пацієнтів із резистентною до терапії шизофренією у випадках, коли застосування клозапіну є недоречним.

Хоча це дослідження було зосереджене на застосуванні оланзапіну у високих дозах як лікувальної альтернативи клозапіну, для майбутніх досліджень може бути корисним вивчити ефективність і переносимість інших антипсихотичних засобів у високих дозах для стійкої до терапії шизофренії.

Проаналізовані дані демонструють ефективність, хорошу переносимість та безпеку терапії оланзапіном. Автори систематичного огляду вважають, що застосування препарату в дозах >20 мг/добу можливе, якщо клозапін протипоказаний, не переноситься або якщо пацієнт відмовляється від його приймання. Призначення оланзапіну потребує підвищеної клінічної уваги щодо оцінювання кардіометаболічних несприятливих ефектів, зокрема збільшення маси тіла, і рестрації інтервалу QTc на електрокардіограмі.

L. Gannon et al. зауважують, що надалі необхідні нові дослідження щодо дії оланзапіну у фіксованій стандартній і високих дозах, визначення концентрації оланзапіну в плазмі для зіставлення цих показників з ефективністю та побічними реакціями.

До того ж дослідження, присвячені застосуванню оланзапіну у високих дозах, наприклад >30 мг/добу, можуть бути розглянуті в майбутніх клінічних випробуваннях як стратегія лікування пацієнтів із резистентною шизофренією.

Підготувала **Ольга Загора**