



- ✓ **Комплаєнс для пацієнта** завдяки швидкому всмоктуванню<sup>2, 3</sup>
- ✓ **Можливість застосовувати ОДТ сублінгвально** (при проблемах з ковтанням)<sup>4</sup>
- ✓ **Кращий метаболічний 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!**

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

- ✓ Шизофренія
- ✓ Маніакальний епізод

- ✓ 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; відомий 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 курців

Останніми кількома десятиліттями лікування пацієнтів із психотичними розладами значно змінилося завдяки появі нової групи фармакопрепаратів – атипичних антипсихотиків, або антипсихотиків II покоління. Цим препаратам притаманні менша кількість побічних ефектів, краща прихильність пацієнтів і (в деяких доменах) вища ефективність порівняно з традиційними антипсихотичними препаратами (Grundmann M. et al., 2014).

Оланзапін – атипичний антипсихотик, схвалений для лікування шизофренії та маніакального синдрому, а також з метою профілактики рецидивів біполярного розладу (Mauri M.C. et al., 2007). Для реалізації антипсихотичної дії оланзапіну застосовуються дози 5-20 мг/добу. Фармакокінетика цього препарату характеризується великим об'ємом розподілу, множинними шляхами біотрансформації та відносно тривалим періодом напіврозпаду, який обумовлює потребу в повільній титрації дози (Nakajima S. et al., 2016).

З хімічного погляду оланзапін є похідним тіонобензодіазепіну, що демонструє потужний антагонізм до допамінергічних рецепторів  $D_{1-4}$ , а також серотонінових рецепторів  $5-HT_{2A}$  та  $5-HT_{2C}$ ,  $\alpha_1$ -адренергічних, мускаринових і  $H_1$ -гістамінових рецепторів (Bishara D. et al., 2013). Хоча механізм дії антипсихотичних препаратів у системі нейротрансмісії моноамінів є складним і багатограничним, вважається, що нижча селективність оланзапіну до допамінових рецепторів типу  $D_2$  асоціюється зі сприятливішим профілем побічних реакцій та меншою поширеністю екстрапірамідних симптомів (акатизія, паркінсонізм, тардивна дискінезія) порівняно не лише з антипсихотиками I покоління (типовими), а й з іншими атипичними антипсихотиками (Fekete F. et al., 2023). Оланзапін метаболізується в печінці різними ферментами системи цитохрому P450 (CYP) та флавіновмісною монооксигеназою;  $\approx 50$ -60% метаболізму оланзапіну припадає на фермент CYP1A2 (Bishara D. et al., 2013).

Неналежне дозування оланзапіну може стати причиною недостатнього зменшення симптомів або розвитку тяжких побічних ефектів, отже, припинення лікування цим препаратом. Із відповіддю пацієнта на оланзапін тісно асоціюється концентрація цієї речовини в плазмі крові; терапевтичне вікно передбачає діапазон 20-80 нг/мл, тому бажано моніторувати цей показник і відповідь на терапію (Fekete F. et al., 2023).

Куріння – надзвичайно поширена звичка серед хворих із шизофренією: поширеність куріння в цій когорті у 2-3 рази перевищує показники загальної популяції;  $\approx 58$ -88% осіб із шизофренією наразі є курцями (Morisano D. et al., 2013). Тютюновий дим підвищує активність CYP1A2, достовірно зменшуючи концентрацію в крові низки препаратів, включаючи оланзапін і клозапін (Sagud M. et al., 2009; Citrome L. et al., 2009).

Клінічні дослідження продемонстрували, що в курців спостерігаються в  $\approx 5$  разів нижча концентрація оланзапіну в плазмі крові після корекції за дозою, а також менш виражена відповідь на лікування за загальною шкалою симптомів Brief Psychiatric Rating Scale, ніж у некурців (Carrillo J.A. et al., 2003; Schwenger E. et al., 2011). За даними генетичних досліджень, цей ефект не залежить від генотипу за CYP1A2, однак є дозозалежним: прицільну увагу слід звертати на пацієнтів, які виходять  $\geq 5$  сигарет/день (Djordjevic N. et al., 2018; 2019).

У відкритому проспективному дослідженні B. Radmanovic і співавт. (2017) взяли участь 108 дорослих пацієнтів із шизофренією, які отримували оланзапін. Стан хворих оцінювали за шкалою позитивних і негативних симптомів (PANSS) та шкалою оцінки загального функціонування (GAF). Було з'ясовано, що куріння достовірно зменшувало відповідь на лікування і за PANSS, і за GAF. Середня кількість виходів за день сигарет серед учасників дослідження становила 27. Автори також зафіксували несприятливий вплив кави на відповідь на лікування. Так, спостерігалася лінійна залежність: що більше чашок кави споживав пацієнт, то нижчою була його відповідь на оланзапін за шкалами PANSS і GAF. Виявлені закономірності не залежали від віку, статі та дози оланзапіну. Результати дослідження B. Radmanovic і співавт. відповідають даним інших випробувань щодо цього питання. Автори зауважують, що нікотин і кофеїн загалом чинять сприятливий вплив на перебіг шизофренії, оскільки за рахунок активації вивільнення допаміну тимчасово покращують

самопочуття, стимулюють когнітивні процеси шляхом впливу на нікотинові рецептори, дозволяють структурувати щоденну активність завдяки формуванню стійких звичок, полегшують побічні ефекти фармакотерапії (сонливість, екстрапірамідні симптоми, сухість у роті). Однак у разі одночасного застосування з оланзапіном несприятливі ефекти куріння та споживання кофеїновмісних напоїв домінують над їхніми перевагами, оскільки знижують вміст цього фармакопрепарату в плазмі крові, обумовлюючи потребу в підвищенні дози.

За даними метааналізу Y. Tsuda та співавт. (2014), який включав 7 досліджень застосування оланзапіну, співвідношення «концентрація – доза» було достовірно нижчим у курців порівняно з некурцями. Середня відмінність становила 0,83 (нг/мл)/(мг/добу). Після проведення аналізу окремих груп досліджень підтверджено, що така закономірність спостерігалася і в проспективних, і в ретроспективних дослідженнях. На думку авторів метааналізу, в некурців слід застосовувати на 30% меншу дозу оланзапіну порівняно з курцями.

За даними F. Fekete та співавт. (2023), у некурців стандартизована за дозою і масою тіла концентрація оланзапіну в плазмі крові є у  $\approx 1,5$  рази вищою, ніж у курців:  $235,9 \pm 102,3$  (нг/мл)/(мг/кг) проти  $165,6 \pm 79,2$  (нг/мл)/(мг/кг);  $p < 0,0001$  (рис.).

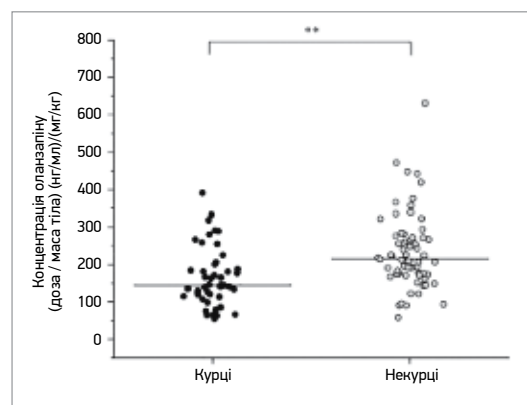


Рис. Зіставлення концентрації оланзапіну в плазмі крові в курців і некурців

Аналогічний висновок зроблено і за результатами нещодавнього метааналізу J.-H. Mao та співавт. (2023), який включав 10 досліджень фармакокінетики оланзапіну. Відповідно до отриманих результатів, у курців кліренс оланзапіну зростає на 34%, що обумовлює потребу у вищих дозах. Схожу залежність було виявлено і для чоловіків: у цієї підгрупи пацієнтів кліренс оланзапіну виявився на 32% вищим, ніж у жінок.

Загалом питання дозування оланзапіну в курців широко вивчається (табл.).

Таблиця. Дані щодо дозування оланзапіну в курців (Sagud M. et al., 2018; Mao J.-H. et al., 2023)

Вплив куріння	Рекомендації
Підвищення кліренсу на 34-53%	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ курці потребують на 30% вищих доз, ніж некурці</li> <li>✓ необхідним є моніторування терапевтичного ефекту призначеної дози</li> <li>✓ для досягнення мінімальної терапевтичної дози жінкам-некурцям слід призначити щонайменше 10 мг/добу, чоловікам-некурцям – <math>\geq 15</math> мг/добу, чоловікам-курцям – <math>\geq 20</math> мг/добу</li> </ul>

## Клінічний випадок (Andrade C., 2012)

25-річному чоловіку, амбулаторному пацієнту, було вперше встановлено діагноз шизофренії. Хворому призначили атипичний антипсихотик рисперидон у дозі 4 мг/добу з поступовим переходом на 6 мг/добу, але через 8 тиж відповідь на лікування була дуже слабкою. Пацієнт курить  $\approx 10$  сигарет/день.

### Наявність яких звичок слід з'ясувати в хворого перед початком антипсихотичних препаратів?

У всіх психіатричних пацієнтів (незалежно від діагнозу) слід з'ясувати анамнез куріння, оскільки ця шкідлива звичка може несприятливо впливати на результат лікування. Так, куріння впливає на метаболізм антипсихотиків (зокрема, оланзапіну та клозапіну), зменшуючи імовірність успішного лікування за допомогою стандартних доз цих препаратів.

### Чому так відбувається?

У метаболізмі оланзапіну та клозапіну важливу роль відіграє 1A2 фермент цитохрому (CYP) P450, а канцерогенні поліциклічні ароматичні вуглеводні сигаретного диму є потужними індукторами ферментів 1A1, 1A2 та, ймовірно, 2E1. Саме тому в курців, які виходять значну кількість сигарет, підвищена активність CYP1A2 зумовлює зниження рівня оланзапіну та клозапіну в плазмі крові й потенційне зменшення ефективності цих засобів.

### Чи є ризик, що куріння чинитиме негативний вплив на метаболізм оланзапіну?

Все залежить від вмісту смол у тій марці сигарет, яку курить пацієнт, хоча під час фармакокінетичного дослідження дозозалежного впливу на плазмовий рівень оланзапіну та клозапіну виявлено, що куріння 7-12 сигарет здатне пришвидшувати метаболізм цих препаратів. Порівняно з курцями, в некурців співвідношення «концентрація

– доза» для клозапіну було вищим на 50%, а для оланзапіну – на 67% (Haslemo T. et al., 2006).

### Як діяти в такій ситуації?

З огляду на зміни метаболізму антипсихотичних препаратів на тлі куріння в осіб, які курять  $\geq 7$  сигарет/день, дози цих засобів необхідно підвищувати на  $\approx 50\%$ .

### Як діяти, якщо пацієнт відмовиться від куріння на тлі прийому клозапіну чи оланзапіну?

Припинення куріння асоціюється із припиненням індукції CYP1A2 та відповідним підвищенням вмісту плазмових рівнів антипсихотичних препаратів. Саме тому в пацієнтів можуть виникати побічні ефекти та навіть токсичні явища, тому дозу слід своєчасно знизити на  $\approx 30$ -40%. Запропоновано знижувати дозу субстратів CYP1A2 на 10% на день до 4-го дня після відмови від куріння, ретельно моніторуючи стан пацієнта (Faber M., Fuhr U., 2004; Lowe E., Ackman M., 2010). Якщо хворий знову розпочне курити, дозу антипсихотичного засобу слід знову підвищити.

### Через який час припиниться вплив на метаболізм антипсихотиків після відмови від куріння?

Показано, що в курців, які виходять  $\geq 20$  сигарет/день, у разі відмови від куріння половина періоду зниження активності CYP1A2 становила 39 (27-54) год (Faber M., Fuhr U., 2004). Загалом стан пацієнта слід моніторувати щодо побічних ефектів упродовж 1-2 днів після відмови від куріння.

## Висновки

- 1 Куріння значно впливає на метаболізм антипсихотичних препаратів, оскільки поліароматичні вуглеводні тютюну сприяють підвищенню активності ферменту CYP1A2 – основного метаболізатора цих ліків.
- 2 Під час збирання анамнезу в пацієнтів із шизофренією необхідно обов'язково з'ясувати статус куріння та обсяг вживання кофеїновмісних напоїв.
- 3 Якщо пацієнт не бажає відмовитися від куріння, необхідно ретельно моніторувати відповідь на лікування та (за потреби) призначити вищу дозу оланзапіну.
- 4 У разі відмови від куріння під час антипсихотичної терапії оланзапіном варто скоригувати дозу, знизивши її на 30%.

## ДОВІДКА «ЗУ»

Золафрен (АТ «Адамед Фарма», Польща) – європейський препарат оланзапіну, представлений у дозах 5, 10 та 20 мг. Дози 10 та 20 мг представлені також у формі Золафрену фаст – таблеток для диспергування в ротовій порожнині. Рекомендована початкова доза оланзапіну при шизофренії становить 10 мг 1 р/добу з визначенням подальшої дози залежно від клінічного статусу (5-20 мг). Відповідно до інструкції для медичного застосування препарату початкова доза та коливання дози Золафрену не мають змінюватися рутинно залежно від наявності/відсутності звички до куріння. Однак тютюнопаління може впливати на метаболізм оланзапіну, тому рекомендується ретельно моніторувати клінічний стан пацієнтів, а за потреби – збільшити дозу оланзапіну. Якщо наявний більше ніж один фактор, який може вплинути на сповільнення метаболізму (жіноча стать, літній вік, відсутність звички до куріння), слід розглядати можливе зниження початкової дози.

Підготувала Лариса Стрільчук