

НА ШЛЯХУ ДО ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ фармакотерапії шизофренії

О.О. Хаустова,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Випадкове відкриття хлорпромазину на початку 1950-х років і поява клозапіну наприкінці 1960-х років (із його повторним впровадженням у Сполучених Штатах Америки 1989 р.) стали двома важливими віхами у фармакотерапії шизофренії [1]. Протягом останнього півстоліття розроблено численні антипсихотики першого, другого і третього поколінь, кожен із яких має різні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості. Вони стали кращими засобами лікування для полегшення симптомів, що виникають при шизофренії, та запобігання рецидивам. Насамперед заслуга антипсихотиків у тому, що багатьох пацієнтів із шизофренією було успішно переведено з тривалого або навіть довічного догляду в притулках для осіб із психічними захворюваннями на амбулаторну терапію та комунальні послуги [2].

Екстенсивне зростання досліджень у галузі фармакологічного лікування шизофренії розширило наше розуміння нейробіології та нейрофармакології хвороби, а фармакологічна неоднорідність антипсихотичних препаратів забезпечила можливість персоналізувати рецептури ліків, адаптованих до різних клінічних картин шизофренії [3, 4].

Шизофренія — це хронічне захворювання з поширеністю протягом життя близько 1 %, клінічна маніфестація якого у вигляді першого психотичного епізоду зазвичай виникає на третьому десятилітті життя [5–7]. Щодо етіології та патофізіології, це не лише генетично визначений розлад, але й динамічний процес, зумовлений навколишнім середовищем, що включає порушення регуляції багатьох шляхів [8]. Для шизофренії характерне поєднання симптомів, що чинять вплив на увагу, концентрацію, пізнання, сприйняття, настрої, волю, мотивацію та психомоторну активацію. Поява цих симптомів зазвичай призводить до помітного — і часто хронічного — погіршення психосоціального функціонування [6].

У фармакологічному втручанні щодо пацієнтів із шизофренією можна виокремити три етапи:

- 1) перший психотичний епізод;
- 2) фаза терапевтичної стабілізації, яка може прогресувати до ситуацій резистентності;
- 3) довготривале призначення антипсихотиків [9].

Перший психотичний епізод

Під час першого психотичного епізоду вибір першого антипсихотичного лікування ґрунтується на його профілі безпеки стосовно пацієнта, якому його призначають, згідно з правилом «починайте з низької дози та збільшуйте її повільно» [10–16]. Відповідно до настанов Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості Великої Британії (NICE) «Pharmacological

Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses (including First Episode Psychosis)» (Фармакологічне лікування шизофренії та супутніх психозів, зокрема психозу першого епізоду) (2019), після діагностики психозу та обговорення переваг і профілю побічних ефектів із пацієнтом і родиною, якщо це можливо, спочатку рекомендовано застосування пробного курсу антипсихотика другого покоління з низьким профілем побічних ефектів в оптимальному дозуванні протягом 4–6 тижнів [10].

Згідно з цією настановою як засіб першої лінії терапії рекомендовано арипіпразол у дозуванні 5 мг раз на добу (зі збільшенням до 10 мг на добу через 2 тижні) у поєднанні з бензодіазепінами, якщо їх застосування є необхідним через наявність тривоги та агітації.

Через 2–3 тижні, у разі недостатньої ефективності первинної терапії, є можливість змінити лікування, вибравши альтернативний антипсихотичний препарат із залученням пацієнта до вибору для підтримання терапевтичного альянсу.

Варіанти другої лінії терапії:

- амісульприд у дозі 25 мг двічі на добу зі збільшенням до 200 мг двічі на добу;
- оланзапін у дозі 2,5 мг на добу зі збільшенням до 10 мг на добу;
- кветіапін у дозі 50 мг на добу, збільшуючи дозу до 300 мг на добу;
- рисперидон у дозі 0,5 мг на добу, збільшуючи до 2 мг на добу.

Щоб мінімізувати побічні реакції, пацієнти мають отримувати найнижчу ефективну дозу антипсихотичних препаратів. Крім того, в настанові наголошується на певній обережності в разі призначення оланзапіну для терапії первинного психотичного епізоду. Необхідно завжди контролювати вагу пацієнта на початку терапії та принаймні раз на три місяці, обов'язково пропагуючи фізичні вправи та здорове харчування. Потрібно перевіряти рівень ліпідів та глюкози на початковому етапі та що три місяці. Деякі дослідники вважали, що оланзапін не слід використовувати як засіб лікування першої лінії через побоювання, що несприятливі метаболічні ефекти препарату будуть особливо обтяжливими для молодих осіб у разі першого епізоду психозу [11].

Втім, призначення оланзапіну як препарату другої лінії для лікування першого епізоду психозу може бути доцільним через його відносно хорошу ефективність, а ретельний моніторинг та управління несприятливими метаболічними ефектами можуть пом'якшити довгострокові ризики [12]. Щодо вибору антипсихотичних засобів другої лінії, то, згідно з останніми даними, рекомендовано

використовувати оланзапін, рисперидон або амісульприд принаймні як одну з перших двох ліній лікування [15].

Нещодавній метааналіз, де порівнювали дані про короткочасну ефективність і безпеку 32 антипсихотичних препаратів для пацієнтів, які страждали від кількох психотичних епізодів шизофренії, продемонстрував загалом значно більшу ефективність клозапіну, амісульприду, зотепіну, оланзапіну й рисперидону, ніж інших препаратів, щодо редукції симптоматики за 3–12 тижнів терапії [40]. Зокрема, амісульприд, рисперидон, оланзапін, паліперидон і галоперидол мали значно ефективнішу дію щодо позитивних симптомів. Клозапін, амісульприд, оланзапін і, меншою мірою, зотепін та рисперидон були дієвішими щодо негативних симптомів. Сульпірид, клозапін, амісульприд та оланзапін були пов'язані зі значнішим зменшенням ознак депресії [16]. Профіль безпеки антипсихотичних засобів відрізнявся більше, ніж їх ефективність. Застосування антипсихотиків першого покоління часто асоціювалися з екстрапірамідними моторними побічними реакціями та підвищенням рівня пролактину, тоді як численні атипові антипсихотики (другого покоління) викликали більший приріст ваги та значніший седативний ефект [13, 16]. Автори акцентували на важливості індивідуалізації оцінювання ризиків і переваг під час вибору антипсихотичного лікування [16].

Ефективне дозування антипсихотиків

Метааналіз даних 68 досліджень щодо дозувань антипсихотиків для лікування гострої шизофренії допоміг визначити для кожного препарату дозування з 50-відсотковою ефективністю (ED50) і дозування з 95-відсотковою ефективністю (ED95) (табл.) [18].

Пацієнти з першим епізодом психозу краще реагували на лікування та досягали стану ремісії, але лише 13,5 % таких осіб повністю одужували. Дослідники пов'язують це з декількома чинниками, а саме: нерозумінням пацієнтами та членами їхніх родин хвороби шизофренії; побічною дією ліків, особливо після редукції психотичної симптоматики в стані стабілізації; завчасним припиненням лікування [13]. В осіб із першим психотичним епізодом, що досягли повної та тривалої ремісії, лікування антипсихотичним препаратом рекомендовано продовжувати принаймні впродовж 12 місяців після початку ремісії [10].

Утім, загальна користь підтримувальних антипсихотичних засобів у разі першого епізоду психозу не до кінця зрозуміла. Є дані досліджень, які свідчать, що підтримувальне лікування, порівняно зі зниженням дози та керованим припиненням після 6 місяців ремісії, сприяло меншій кількості рецидивів упродовж перших 18 місяців, але протягом 7 років спостереження ця перевага втрачалася, що зрештою призвело до нижчих показників функціонального та симптоматичного одужання [14].

Фаза терапевтичної стабілізації

Оптимізація лікування завдяки ретельному оцінюванню співвідношення користі та шкоди з використанням таких інструментів, як персоналізований терапевтичний моніторинг лікарських засобів і фармакогенетика, є підґрунтям фази терапевтичної стабілізації. Загалом, хоча деякі антипсихотичні препарати мають сприятливіший

Таблиця. Результати метааналізу 68 досліджень щодо ефективності дозувань антипсихотиків для лікування гострої шизофренії

Антипсихотик (1)	ED 50 (мг/добу)	ED 95 (мг/добу)
Амісульприд		
• Негативна симптоматика	31,5	72,3
• Продуктивна симптоматика	264	537
Оланзапін		
• Негативна симптоматика	2,9	6,5
• Продуктивна симптоматика	6,0	15,1 Доза ↑ може дати більший ефект
Рисперидон (орально)	2,8	6,3
Паліперидон	3,9	13,4 Доза ↑ 15 може дати більший ефект
Кветіапін	209	482 Кветіапін IR 297 Кветіапін XR 739
Клозапін	Недостатньо даних	567
Галоперидол	3,0	6,3
Антипсихотик (2)	ED 50 (мг/добу)	ED 95 (мг/добу)
Арипіпразол (орально)	4,8	11,5
Брексспіпразол	0,7	3,4
Азенапін	2,8	11–15
Карипразин	1,7	7,6
Ілоперидон	5,8	20,1
Луразидон	44	147 Доза ↑ (максимальна з досліджених — 160) може дати більший ефект

Примітки: ED50 — доза з 50-відсотковою ефективністю; ED95 — доза з 95-відсотковою ефективністю; IR — з негайним вивільненням діючої речовини; XR — з пролонгованим вивільненням діючої речовини.

Адаптовано згідно з Leucht S. et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020 Apr 1. Vol. 177, № 4. P. 342–353.

профіль ефективності в певних ситуаціях, відмінності щодо їхньої безпеки є важливішими, тому їх слід розглядати в першу чергу. Необхідно також брати до уваги індивідуальні чинники, як-от наявність супутніх захворювань, а також результати попереднього лікування [12].

Поточні рекомендації для пацієнтів із захворюванням шизофренічного спектра зазвичай не враховують статевої відмінності, що може призвести до невідповідного лікування, яке залежить від статі.

Дані дослідження BeSt InTro продемонстрували статевої відмінності щодо дозувань, скоригованих рівнів дози у сироватці крові, ефективності та переносимості амісульприду, арипіпразолу та оланзапіну [17]. Власне, доза була вищою для чоловіків, ніж для жінок у групі застосування арипіпразолу (p = 0,025) і, на рівні тенденції, у групі оланзапіну (p = 0,056). Рівні амісульприду, скориговані дози, були на 71,9 % вищими в осіб жіночої статі, ніж у чоловічої (p = 0,019), і на 55,8 % вищими саме

у жінок, ніж у чоловіків, для арипіпразолу ($p = 0,049$). У групі застосування амисульприду в осіб чоловічої статі фіксували швидше зменшення ознак психотичних симптомів, ніж у жіночої ($p = 0,003$). Амисульприд був ефективнішим за інші ліки у чоловіків, але не в жінок. Рівень пролактину був вищим в осіб жіночої статі, ніж у чоловічої, особливо при застосуванні амисульприду ($p < 0,001$). У жінок значно збільшувався індекс маси тіла при терапії амисульпридом порівняно з двома іншими антипсихотичними засобами ($p < 0,001$). Автори зробили висновок, що клініцисти мають знати про ризики передозування у жінок, особливо амисульприду та арипіпразолу. Зокрема, амисульприд є високоефективним у чоловіків, але у жінок він зумовлює серйозніші побічні ефекти, отже, не може бути препаратом першого вибору.

Терапія резистентних випадків шизофренії

Окремою проблемою терапії шизофренії є лікування резистентних випадків, особливо коли терапія клозапіном протипоказана або виявилася неефективною. У таких випадках дуже часто застосовують стратегії комбінованої терапії двома різними антипсихотиками з різним рецепторним спектром. Так, протислинний ефект амисульприду та активувальний ефект арипіпразолу є додатковими перевагами комбінації з клозапіном, і ці препарати не призводять до збільшення ваги — на відміну від клозапіну.

Комбінування оланзапін-амисульприд може бути вибором у клінічних ситуаціях ще до застосування клозапіну та у разі, коли клозапін недієвий: зменшення добової дози обох препаратів мінімізує побічні ефекти (збільшення ваги та екстрапірамідні симптоми), що сприяє кращому комплаєнсу. Поєднання галоперидолу та рисперидону в низьких дозуваннях дає змогу мати нижчі показники екстрапірамідних проявів і пролактину порівняно з рисперидоном у повній дозі. Додавання арипіпразолу до галоперидолу, рисперидону та амисульприду допомагає редукувати прояви гіперпролактинемії та сексуальної дисфункції. Арипіпразол здатний редукувати метаболічні порушення (збільшення ваги, дисліпідемія) при поєднанні з оланзапіном або клозапіном. Зменшення дози останнього в комбінації з кветіапіном веде до нормалізації рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну [19].

Серед переваг комбінованої терапії:

- Можна уникнути симптомів відміни, пов'язаних із введенням зі схеми терапії першого антипсихотика.
- Можливо досягти клінічної відповіді при застосуванні другого антипсихотика у пацієнтів, які не реагують на початковий антипсихотик.
- Немає періоду очікування для отримання результату другого антипсихотика.
- Переваги першого препарату зберігаються на додаток до сприятливих ефектів доданого засобу.
- Переключення передбачає скорочення дозування початкового препарату, період вимивання і затримку приймання другого препарату.
- Перехід з одного антипсихотика на інший потребує додаткового спостереження та догляду в перехідний період і може затягнутися через симптоми припинення; додавання другого антипсихотика допомагає вирішити це питання [19].

Недоліки комбінованої терапії поєднують: можливість застосування невіправдано високих дозувань; збільшений тягар побічних ефектів; несприятливі фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії; труднощі у визначенні причин і наслідків комбінованої терапії; потенційне підвищення смертності; вищі витрати на терапію; погано документовані ризики і переваги цієї практики; зменшення прихильності до терапії [19].

Саме тому існують певні застереження щодо комбінованої терапії серцевий розлад в анамнезі (інфаркт міокарда, аритмії, аномальні дані електрокардіографії (ЕКГ) тощо); клінічно значущі порушення функції печінки та/або нирок; зловживання психоактивними речовинами, зокрема інтенсивне куріння та вживання алкоголю; ожиріння (високий індекс маси тіла) та гіперліпідемія; вік понад 70 років [19]. У разі застосування комбінованої терапії слід провести ЕКГ та гематологічні дослідження, оцінити побічні ефекти терапії (психічні та соматичні), а також виконати ретельне письмове обґрунтування застосування комбінації антипсихотиків [19, 20].

Альтернативою може бути використання деяких антипсихотиків, особливо оланзапіну, у високих дозуваннях [21–24]. Наприклад, повідомлялося про успішне лікування оланзапіном у високій дозі (40 мг/добу) пацієнта віком 58 років із резистентною шизофренією [21].

В інших дослідженнях наголошувалося, що лікування оланзапіном у пацієнтів, які отримували дози від 10 до 80 мг/добу, переносилося добре, особливо з огляду на неврологічні особливості. Зокрема, фіксували сильну лінійну кореляцію (коефіцієнт Пірсона $r = 0,83$) між добовою дозою перорального оланзапіну та мінімальною концентрацією оланзапіну, що підтвердило головну гіпотезу про лінійну залежність доза-концентрація для цього препарату, навіть за дуже високих дозувань [21–24].

При цьому не варто забувати, що тютюнокуріння зменшує концентрацію оланзапіну в плазмі крові щонайменше вдвічі [34]. У вищезгаданих дослідженнях середнє добове дозування оланзапіну для перорального застосування становило 31,3 мг/добу, тобто було вищим за загальнорекомендовану дозу. Мінімальна концентрація оланзапіну (70,02 нг/мл) була близькою до верхньої межі терапевтичного референтного діапазону (від 20 до 80 нг/мл), рекомендованого Робочою групою з нейропсихофармакології та фармакопсихіатрії (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP) [24]. Результати цих досліджень свідчать про необхідність подальшого оцінювання високих доз оланзапіну як альтернативи клозапіну в пацієнтів із резистентною до лікування шизофренією.

Терапія антипсихотиками у довгостроковій перспективі

Питання призначення антипсихотичних препаратів у довгостроковій перспективі (упродовж тривалого періоду) має розглядатися, зважаючи на ятрогенний ризик на тлі суперечливих сучасних даних щодо їхньої ефективності / безпеки. Дійсно, більшість рекомендацій пропонує тривале лікування антипсихотиками для пацієнтів із шизофренією на підставі того, що ці ліки зменшують імовірність рецидиву.

Однак антипсихотики мають значні несприятливі ефекти при тривалому застосуванні, зокрема сексуальну дисфункцію, зниження емоційного сприйняття та реагування, метаболічні порушення та зменшення об'єму мозку, і пацієнти часто просять припинити терапію. Докази переваг тривалого лікування також не такі надійні, як вважають.

Результати короткострокових рандомізованих досліджень демонструють вищу частоту рецидиву серед тих, у кого лікування антипсихотиками припинено, порівняно з тими, хто отримує підтримувальну терапію. За даними деяких довгострокових досліджень, можливі переваги скорочення та припинення приймання ліків щодо поліпшення соціального функціонування та відновлення. Основною перешкодою для припинення приймання антипсихотичних препаратів є зрозумілий страх рецидиву серед пацієнтів, членів їхніх сімей і клініцистів [25].

Загалом, персоналізоване призначення антипсихотичних препаратів при шизофренії лишається обмеженим через брак даних у літературі, що виправдовує розвиток клінічних досліджень у цій галузі. Але догма лишається догмою: *primum non nocere* (насамперед не нашкодь) [34].

Особливості застосування оланзапіну

Отже, на всіх етапах терапії шизофренії чільне місце посідає оланзапін — атипичний антипсихотичний препарат, що є похідним тієнобензодіазепіну та антагоністом дофамінових D2, D3, D4, серотонінових 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, гістамінових H₁, α 1-адренергічних та мускаринових рецепторів. Активність сукупності рецепторів оланзапіну подібна до активності рецепторів клозапіну; він має більшу спорідненість до рецепторів 5-HT_{2A}, ніж рецепторів дофаміну D₂ [4].

Дійсно, оланзапін може бути ефективнішим за інші неклозапінові антипсихотики, які нині вважають першим вибором терапії шизофренії, та завдяки його сприятливому фармакологічному профілю досі лишається одним із найуживаніших препаратів для тривалої терапії шизофренії попри те, що має відомі побічні дії, зокрема збільшення маси тіла [16, 26]. Якби ефективність була єдиним чинником, на який слід зважати, оланзапін міг бути кращим засобом терапії першої лінії для пацієнтів не тільки з первинним психотичним епізодом, але й із хронічною шизофренією, що потребують ефективного тривалого лікування (для профілактики рецидивів, стійкості відповіді та стійкості терапевтичного ефекту) та у резистентних до іншої антипсихотичної терапії [27].

Водночас оланзапін має несприятливий метаболічний профіль, а його застосування пов'язане з високим ризиком метаболічних порушень [16, 26]. Терапія оланзапіном супроводжується такими побічними ефектами, як збільшення маси тіла (у середньому на 2,78 кг), гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет; окрім того, вона призводить до подовження інтервалу QTc (у середньому на 4,29 мс) [16]. Тож оцінка ризику метаболічних порушень нерідко стає одним із провідних чинників вибору атипичного антипсихотика.

Попри метаболічні ризики, для оланзапіну продемонстровано довший час до припинення лікування ($p = 0,021$) та менший ризик припинення терапії порівняно з рисперидоном ($p = 0,021$).

Автори дослідження дійшли висновку, що оланзапін у притаманна вища ефективність порівняно з рисперидоном щодо виживання та частоти психіатричної госпіталізації [28]. За даними проведених досліджень, при терапії оланзапіном частота збільшення маси тіла понад 7 % становить 13–20 %, із максимальним поштовхом до поглядання впродовж першого місяця терапії, що свідчить про певну схильність окремих пацієнтів до розвитку такої побічної дії [23, 26, 28]. Починаючи з другого місяця, збільшення маси значно знижується, що має позитивний вплив на прихильність до терапії оланзапіном порівняно з лікуванням рисперидоном, коли інтенсивність збільшення маси тіла зберігається набагато довше ніж два місяці [28].

Для зниження ризику метаболічних порушень рекомендовано застосовувати оланзапін у мінімальних ефективних терапевтичних дозах, дотримуватися дієти зі зниженим вмістом жирів, отримувати фізичні навантаження [35]. А також приймати деякі лікарські засоби, зокрема метформін, що допомагає не лише зменшити масу тіла, нормалізувати рівень глюкози та ліпопротеїдів низької щільності, але й також знизити рівень інсулінорезистентності [17, 21]. Попри збільшення маси тіла та гіперліпідемію, асоційовані з прийманням оланзапіну, ризик розвитку фармакоіндукованого цукрового діабету в згаданому випадку лишається незначним [17].

Вважається, що ризик виникнення побічних метаболічних ефектів зростає у пацієнтів, генетично схильних до порушень обміну глюкози та діабету, в осіб із гіпертригліцеридемією, початковою надмірною масою тіла, артеріальною гіпертензією тощо, а також паралельно до тривалості антипсихотичної терапії, але не пов'язаний із дозуванням препарату [26, 27].

Молекулярні механізми, що лежать в основі несприятливих метаболічних ефектів антипсихотичних препаратів, до кінця не вивчені; хоча порушення гомеостазу жирової тканини є критичним чинником [29].

Однак основний механізм збільшення ваги внаслідок використання атипичних антипсихотиків досі є погано вивченим. У сучасному дослідженні повідомляється про метаболомічне розуміння збільшення ваги, спричиненого оланзапіном (метаболом можна визначити як кінцевий продукт генної, мРНК та білкової активності). Виявлено, що зміна рівня лізофосфатидилхоліну LysoPC (14:0) є незалежним чинником збільшення ваги, спричинюваного оланзапіном. Автори вважають, що підхід, заснований на метаболоміці, може полегшити ідентифікацію біомаркерів, пов'язаних із метаболічними порушеннями, зумовленими антипсихотиками, у пацієнтів із шизофренією [30].

За останнє десятиліття проведено понад 20 досліджень генної асоціації, при цьому нові дослідження відбуваються все швидшими темпами. Дослідження генів-кандидатів дали найбільш значущі та послідовні результати з поліморфізмом -759C/T гена 5HT_{2C}. Інші цікаві знахідки включають гени рецептора ADR α 2a, лептину, GNB3 і SNAP25 [31]. До того ж за останні два роки проведено вражаюче масштабне геномне дослідження асоціації з використанням 1,6 млн однонуклеотидних поліморфізмів у пацієнтів, які отримували оланзапін. Фенотип CYP2C9 і поліморфізми SLC22A1 та APOC3 були пов'язані з варіабельністю фармакокінетики оланзапіну [32].

Висновки

Підсумовуючи дані сучасних досліджень і клінічних настанов щодо співвідношення ефективність / безпека, оланзапін можна розглядати як препарат вибору для лікування як першого психотичного епізоду, гострого епізоду шизофренії, терапії у фазі стабілізації при фармако-резистентних клінічних формах, так і в межах довготривалої підтримувальної терапії.

Із невеликої кількості препаратів, зареєстрованих нині на фармацевтичному ринку в Україні, на особливу увагу заслуговує диспергована форма оланзапіну — Оласін® (ТОВ «АСІНО Україна»), таблетки по 5 і 10 мг, що диспергуються в ротовій порожнині, а не ковтаються. Такі таблетки використовують не тільки як альтернативу для введення препаратів у пацієнтів із дисфагією (проблемами з ковтанням). Їх також застосовують у тих випадках, де є певні сумніви щодо комплаєнсу, тому форма з більшою біодоступністю краще гарантує, що препарат буде вжито. Дія препарату за такого способу введення настає швидше, ніж при використанні звичайних таблеток чи капсул. Вони також є зручними, оскільки їх можна приймати без запивання водою. Отже, Оласін® заслуговує на першочергову увагу, особливо з погляду співвідношення ефективність / безпека.

Література

- Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L. F. et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular psychiatry*. 2012. Вып. 17, № 12. P. 1206–1227.
- Müller D. J., Kennedy J. L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. URL: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/14622416.7.6.863>
- Хаустова О.О. Використання антипсихотиків в таргетній терапії шизофренії — перспективи та виклики (на прикладі амісульприду). *Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ*. 2021. Том 29. Вып. 2, № 107. С. 83–89
- Хаустова О.О., Асонов Д. О. Комбінована терапія антипсихотиками: pro et contra. *NeuroNEWS*. 2021. Вып. 1, № 122. С. 28–33
- Марута Н. А., Малюга Л. В. Клініко-психопатологічні особливості депресивних порушень у хворих на шизофренію. *Український вісник психоневрології*. 2017. Вып. 25, № 4. С. 5–10.
- Напреенко О. К., Напреенко Н. Ю., Логановський К. М. та ін. Шизофренія: причини виникнення, особливості прояву та лікування. *АНТРОПОЛОГІЯ*. 2019. № 2. С. 10–18.
- Хаустова Е. А. Шизоаффективное расстройство: современные подходы к диагностике и терапии. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020. Вып. 11, № 1. С. 177–188.
- Ma D., Guest P. C., Bahn S. Metabonomic studies of schizophrenia and psychotropic medications: focus on alterations in CNS energy homeostasis. *Bioanalysis*. 2009. Vol. 1(9), 1615–1626.
- Potkin S. G., Kane J. M., Correll C. U. et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*. 2020. Vol. 6, № 1. P. 1–10.
- NICE guidelines. 2014. — Pharmacological Treatment of Schizophrenia and Related Psychoses [PG10] Approved by Drugs and Therapeutics Committee: February 2021.
- Zhang J.P., Gallego J.A., Robinson D.G. et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 16. P. 1205–1218.
- Murray R.M., Quattrone D., Natesan S. et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *The British Journal of Psychiatry*. 2016. Vol. 209, № 5. P. 361–365.

13. Correll C.U., Kane J.M. Ranking antipsychotics for efficacy and safety in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2020. Vol. 77. P. 225–6.

14. Anderson I.M., McAllister-Williams R.H. Fundamentals of Clinical Psychopharmacology 4th Edition CRC Press, 2016. P. 55.

15. Keating D., McWilliams S., Schneider I. et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ*. 2017. Open: 7.

16. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019. Vol. 394, № 10202. P. 939–51.

17. Hoekstra S., Bartz-Johannessen C., Sinkeviciute I. et al. Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: Results from the BeSt InTro study. *NPJ schizophrenia*, 2021. Vol. 7, № 1. P. 1–7.

18. Leucht S., Crippa A., Sifias S. et al. Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020 Apr 1. Vol. 177, № 4. P. 342–353.

19. Pandarakalam J.P. Combination Therapy for Treatment Resistant Schizophrenia. *British Journal of Medical Practitioners*. 2019 Jun 1. Vol. 12, № 2.

20. Bernardo M., Rico-Villademoros F., García-Rizo C. et al. Real-World Data on the Adverse Metabolic Effects of Second-Generation Antipsychotics and Their Potential Determinants in Adult Patients: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Advances in therapy*. 2021. P. 1–22.

21. Clarke C., Rushe C., Byrne F. High-dose olanzapine in treatment resistant schizophrenia. A case report and literature review. *BJPsych Open*. 2021. Vol. 7, № 1. P. 115.

22. Batail J. M., Langrée B., Robert G. et al. Use of very-high-dose olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2014. Vol. 159, № 2–3. P. 411–414.

23. Citrome L., Kantrowitz J. T. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? *Expert review of neurotherapeutics*. 2009. Vol. 9, № 7. P. 1045–1058.

24. Hiemke C., Baumann P., Bergemann N. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011. Vol. 21, № 6. P. 195–235.

25. Moncrieff J., Gupta S., Horowitz M. A. Barriers to stopping neuroleptic (antipsychotic) treatment in people with schizophrenia, psychosis or bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. (2020). Vol. 10: 2045125320937910.

26. Pillinger T., McCutcheon R. A., Vano L. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*. 2020. Vol. 7, № 1. P. 64–77. URL: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X).

27. Citrome L., McEvoy J. P., Todtenkopf M.S. et al. A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2019. Vol. 15. P. 2559–2569. URL: <https://doi.org/10.2147/NDT.S209284>.

28. Barbosa W. B., Gomes R. M., Godman B. et al. Real-world effectiveness of olanzapine and risperidone in the treatment of schizophrenia in Brazil over a 16-year follow-up period: findings and implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021. Vol. 14, № 2. P. 269–279.

29. Kucera J., Horska K., Hruska P. et al. Interacting effects of the MAM model of schizophrenia and antipsychotic treatment: Untargeted proteomics approach in adipose tissue. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021. Vol. 108. P. 110165.

30. Liu J. H., Chen N., Guo Y. H. et al. Metabolomics-based understanding of the olanzapine-induced weight gain in female first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*. 2021. Vol. 140. P. 409–415.

31. Müller D. J., Kennedy J. L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *PHARMACOGENOMICS*. 2006. Vol. 7, № 6. P. 863–887.

Повний список літератури, який уміщує 35 джерел, знаходиться в редакції.



ШВИДКИЙ ШЛЯХ В РЕАЛЬНЕ ЖИТТЯ



ОЛАСІН®
ОЛАНЗАПІН

- Доведена ефективність в терапії шизофренії, біполярного розладу¹⁻²
- Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині¹
- Доведена біоеквівалентність оригінальному оланзапіну³

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

UA-OLAC-IMI-112021-002

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ОЛАСІН®. **Склад:** діюча речовина: оланзапін; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03. **Фармакологічні властивості.** Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом та лікарським засобом, який стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, зумовленої впливом на різні рецептори. **Показання.** Оланзапін показаний для лікування шизофренії. Оланзапін є ефективним для підтримки клінічного покращення протягом тривалої терапії у пацієнтів із початковою реакцією у відповідь на лікування. Оланзапін призначений для лікування помірнього або тяжкого маніакального епізоду. Пацієнтам із біполярним розладом, у яких маніакальний епізод відповідає на лікування оланзапіном, препарат слід застосовувати для попередження рецидиву. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якого неактивного інгредієнта лікарського засобу. Відомий ризик появи закрітокутової глаукоми. **Побічні реакції:** Еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, збільшення маси тіла; підвищення рівня холестерину, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, підвищення апетиту; сонливість; запаморочення, акатизія, паркінсонізм, дискінезія; ортостатична гіпотензія; легкі, тимчасові антихолінергічні ефекти, включаючи заплори та сухість у роті; транзиторні, асимптоматичні коливання рівнів печінкових трансаміназ (АЛАТ та АСАТ), висипли; артралгія; еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібдо у жінок та чоловіків; астенія, підвищена втомированість, набряки, піресія, підвищення концентрації пролактину у плазмі; підвищення рівня алкаліфосфатази, підвищення креатинфосфокінази, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня сечової кислоти, зниження рівня загального білірубину (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дженефарм SA/Generpharm SA. **Наказ МОЗ України** 23.03.2021 № 548. 2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Amdt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-51. 3. Bioequivalence Study Number - 273-08. Clin report Dec.2008

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua