ОЛАНЗАПІН: ВІД ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ терапії до фармакогенетики, від шизофренії до ПТСР

В.О. Мангубі,
Харківська обласна клінічна психіатрична лікарня № 3, м. Харків

Фармакокінетика антипсихотичних лікарських препаратів та індивідуальна реакція на них вирізняються широким різноманіттям. Це зумовлює постійний пошук можливостей індивідуального підходу до лікування, зважаючи на генетичні особливості пацієнта та фармакокінетичні параметри препарату, зокрема його концентрацію в плазмі крові.

Обґрунтування доцільності індивідуального підходу до лікування антипсихотиками

У нещодавньому дослідженні зв'язку між рівнем оланзапіну в крові та клінічним ефектом у пацієнтів із шизофренією, підтверджено, що підвищені рівні препарату в плазмі крові корелюють із поліпшенням результатів лікування [1]. З урахуванням цього пропонується застосовувати індивідуальні схеми лікування, основані на вимірюванні рівня оланзапіну в плазмі крові. На думку авторів, такий підхід може підвищити ефективність терапії, забезпечуючи водночас безпеку та зниження ризику побічних реакцій. Будуються моделі, що можуть спрогнозувати ефективність антипсихотичної терапії. Так, в останньому дослідженні взаємозв'язку концентрації та клінічного ефекту оланзапіну в пацієнтів із шизофренією було продемонстровано, що на концентрацію вказаного препарату в крові має вплив низка параметрів, зокрема вік, стать і тютюнокуріння [2].

Минулого року отримано обнадійливі результати у галузі фармакогенетичних досліджень, які дають змогу спрогнозувати реакцію на психофармакотерапію. Зокрема, у дослідженні O. Płaza et al. (2022) зосередили увагу на трьох таких найчастіше використовуваних антипсихотичних препаратах другого покоління, як рисперидон, оланзапін та арипіпразол. Дослідження спрямоване на аналіз поточного стану та майбутніх перспектив щодо ідентифікації генетичних чинників, пов'язаних із відповіддю пацієнта на антипсихотичні засоби. Виявлено, що численні алелі генів, які мають вплив на фармакокінетику, зокрема ті, що кодують ізоферменти цитохрому P450, а також гени, які позначаються на нейротрансмісії дофаміну, серотоніну та глутамату, зумовлюють значущу реакцію на антипсихотичну терапію. Автори наголошують на нагальній потребі в масштабних дослідженнях із великими групами пацієнтів та уніфікованими протоколами для стандартизації методів і визначення об'єктивної відповіді на антипсихотичну терапію. Отже, є надія, що результати таких досліджень сприятимуть розробці клінічних рекомендацій і відповідних схем лікування антипсихотичними препаратами, що враховуватимуть генетичний поліморфізм кожного пацієнта, підвищуючи в такий спосіб ефективність терапії та зменшуючи ризик побічних реакцій [3].

Оскільки прототип настанов для лікування антидепресантами вже існує, автори вірять у можливість подальшого розвитку оновлених рекомендацій, зокрема, з акцентом на трьох найпопулярніших антипсихотиках, як-от оланзапін, рисперидон та арипіпразол. Деякі аспекти генетично зумовленої варіабельності ферментних систем CYP1A1 та RGS4, що безпосередньо позначаються на ефективності антипсихотичної терапії оланзапіном та рисперидоном у пацієнтів із шизофренією, розглянуто у статті R. Garg et al. (2023) [4]. У межах цього дослідження ідентифіковано конкретні генотипи, які підвищують ризик розвитку побічних реакцій, а також алелі, наявність яких допомагає передбачати неефективну відповідь на оланзапін або рисперидон.

Аналіз генетичних чинників, зокрема дослідження шести генів, пов'язаних із ризиком розвитку шизофренії, здійснене в межах випробування CAPOS (у якому вивчали ефективність оланзапіну, рисперидону, кветіапіну, арипіпразолу, зипразидону та галоперидолу / перфеназину), дає змогу спрогнозувати реакцію на антипсихотичну терапію і в такий спосіб забезпечити індивідуальний підхід до антипсихотичної фармакотерапії [5].

Слід зауважити, що схильність до набору ваги під час приймання антипсихотиків може також бути спрогнозована, оскільки значною мірою залежить від генетичного поліморфізму системи rs17782313 [6].

Побічні ефекти терапії оланзапіном

У багатьох дослідженнях терапії оланзапіном увагу приділяють можливостям зменшення ознак небажаних побічних ефектів, які виникають внаслідок застосування вказаного препарату. Така активність свідчить про широке застосування оланзапіну в клінічній практиці, зокрема у згаданих вище категорій пацієнтів.

Важливо зазначити, що більшість побічних реакцій притаманні всьому класу антипсихотиків, і, відповідно, зусилля з їхньої корекції передусім спрямовані на найуживаніші препарати цього класу.

Одним із наукових трендів у цій галузі є застосування комбінованої терапії оланзапіном і самідорфаном. Результати ретроспективних аналізів даних клінічних

досліджень вселяють оптимізм. Зокрема, недавні дані 6-місячного спостереження C.U. Correll et al. (2023) підтвердили значне зниження ризику кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію оланзапіном і самідорфаном, порівняно з групою осіб, які приймали лише оланзапін [7].

Перспективним підходом вважається корекція метаболічних порушень (як-от ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія), що виникають внаслідок застосування атипових антипсихотиків, завдяки використанню агоністів рецепторів GLP-1. Цей напрям базується на результатах декількох рандомізованих клінічних досліджень (РКД), огляд яких здійснив O. Vasiliu (2023). Він проаналізував ефективність корекції метаболічних порушень, а також акцентував на потребі в регулярному моніторингу низки параметрів (як-от маса тіла, рівень глікозильованого гемоглобіну [HbA1c], вміст глюкози в крові натще, ліпідний профіль) у пацієнтів, яким призначали атипові антипсихотики [8].

Також є обнадійливі публікації, які свідчать про можливість корекції дисліпідемії, пов'язаної з прийманням оланзапіну, за допомогою вітаміну D [9].

Раніше було повідомлення про можливу роль вітаміну D у патогенезі ожиріння у пацієнтів із психіатричними захворюваннями [10].

Крім того, продемонстровано також ефективність застосування бетагістину в запобіганні розвитку дисліпідемії, асоційованої з прийманням оланзапіну; наразі вивчений механізм цього явища [11]. Результати досліджень уможливили докладніше вивчити механізми порушення обміну вуглеводів і ліпідів, пов'язаного із лікуванням атиповими антипсихотиками, зокрема роль глюкагоноподібного пептиду-1 [12].

Встановлено, що дисбіоз кишківника відіграє ключову роль у формуванні набору ваги, асоційованого з прийманням оланзапіну [13]. Це поглиблює можливості для розробки відповідних корекційних стратегій. До того ж триває систематизація даних досліджень, спрямованих на з'ясування причин ефекту набору ваги та метаболічних порушень, зумовлених застосуванням антипсихотиків, зокрема й оланзапіну.

За останніми метааналізами даних пацієнтів із першим епізодом психозу, застосування оланзапіну пов'язане зі збільшенням маси тіла в середньому на 7,53 кг (діапазон 6,42–8,63 кг). Так, збільшення ваги було виразнішим за тривалості лікування оланзапіном понад 13 тижнів порівняно з коротшими курсами: 11,35 кг (діапазон 10,05–12,65 кг) та 5,51 кг (діапазон 4,73–6,28 кг) відповідно. Попри варіабельність результатів досліджень, підвищення параметрів глікемії та обміну ліпідів загалом було незначним як у дослідженнях тривалістю ≤ 13 тижнів, так і за триваліших курсів лікування [14].

Важливо зазначити, що не виявлено кореляції між збільшенням ваги та змінами метаболічних параметрів при стратифікації за тривалістю дослідження. На підставі цих результатів акцентується необхідність розробки та впровадження стратегій, спрямованих на зменшення набору ваги, пов'язаного з прийманням антипсихотиків, зокрема в пацієнтів із першим епізодом психотичних розладів.

Переваги оланзапіну за невідкладної допомоги

У процесі пошуку атипових антипсихотиків, найприйнятніших для потреб відділень реанімації та інтенсивної терапії, значна кількість авторів наукових публікацій розглядають застосування оланзапіну. Дані деяких із них свідчать, що терапія оланзапіном може ефективно сприяти редукції симптомів та зниженню рівня смертності у пацієнтів із делірієм, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Варто зауважити, що наразі бракує даних для повноцінного статистичного аналізу.

Проте результати метааналізу S.B. Liu et al. (2023) підтверджують, що оланзапін має вплив на артеріальний тиск дорослих пацієнтів ВІТ із делірієм менше, ніж будь-які інші антипсихотики, причому його клінічний ефект є принаймні так само позитивним [15].

Наявність форми для внутрішньом'язового введення та виразний седативний ефект роблять оланзапін привабливою альтернативою конвенційним антипсихотикам і дексмедетомідину для контролю ажитації у пацієнтів ВІТ і відділень невідкладної допомоги. Зокрема, у публікації A.P. Singh і N.T. Murali Mohan (2023) вказано, що внутрішньом'язове введення 10 мг оланзапіну є ефективним і безпечним методом швидкої седації за гострої недиференційованої ажитації в ситуаціях, коли потрібна невідкладна медична допомога та інтенсивна терапія. Хоча обсяг дослідження не дає змоги надавати широкі клінічні рекомендації на рівні стандартів, його результати допомагають оцінити можливості та переваги застосування у таких пацієнтів оланзапіну замість традиційних нейролептиків [16].

E.M. Bourke et al. (2023) розробили протокол РКД PEAChY-M, мета якого — порівняти ефективність препаратів для внутрішньом'язового введення (оланзапіну та дроперидолу), застосовуваних для лікування пацієнтів з ажитацією в умовах надання невідкладної медичної допомоги [17].

Ефективність оланзапіну в довгостроковій перспективі

У масштабному дослідженні S. Leucht et al. (2023) проаналізували дані 45 клінічних випробувань за участю 11 тис. 238 дорослих пацієнтів із шизофренією. Метою було визначити довгострокову ефективність антипсихотичної терапії, ініційованої під час гострої фази захворювання.

Порівнявши вплив різноманітних антипсихотичних препаратів (як-от оланзапін, амісульприд, луразидон, клозапін, зипразидон, азенапін, ілоперидон, паліперидон, галоперидол, кветіапін, арипіпразол, рисперидон), автори дійшли висновку, що оланзапін має більшу ефективність у довгостроковій перспективі порівняно з багатьма іншими антипсихотичними препаратами. Зокрема, перевага оланзапіну була статистично значущою порівняно із зипразидоном, азенапіном, ілоперидоном, паліперидоном, галоперидолом, кветіапіном, арипіпразолом і рисперидоном (рис.).

Однак автори наголошують, що слід звертати увагу на профіль побічних ефектів оланзапіну, наприклад на збільшення маси тіла [18].

Терапевтичні ефекти в пацієнтів із розладами шизофренічного спектра

У публікації Y. Zhang et al. (2023) автори повідомляють про універсальний біомаркер ангедонії, спільний для великого депресивного розладу та шизофренії. Цікаво, що концентрація цього біомаркера корелювала з терапевтичним ефектом оланзапіну, який визначали за шкалою оцінювання ангедонії Снейта–Гамільтона (SHAPS) [19].

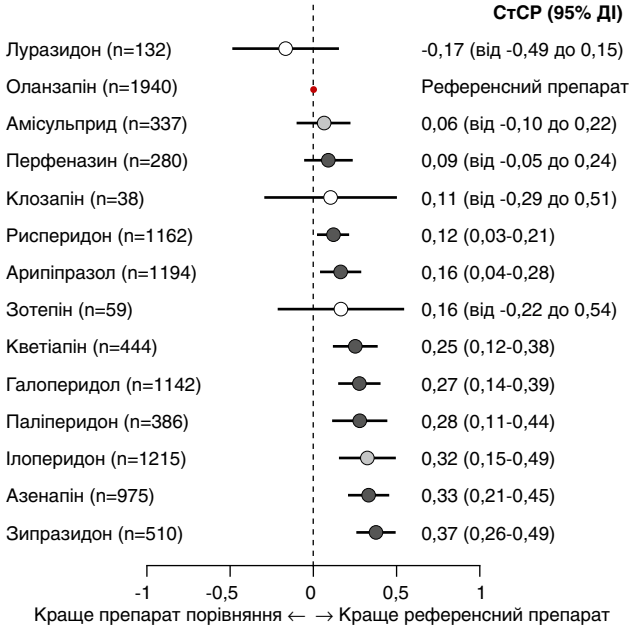
Метааналіз C. Crapanzano et al. (2022), виконаний на основі огляду результатів багатьох РКД, присвячений аналізу даних щодо ефективності оланзапіну за симптомів тривоги при шизофренії. Автори дійшли висновку про однозначну перевагу оланзапіну в широкому діапазоні доз порівняно з конвенційними антипсихотиками, зокрема галоперидолом, щодо кластера симптомів тривоги, визначених за шкалою оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) та/або короткою психіатричною оцінювальною шкалою (BPRS) [20].

Крім того, у невеликому за обсягом дослідженні за участю пацієнтів із першим епізодом шизофренії встановлено суттєвий позитивний вплив оланзапіну на когнітивні функції, оцінювані за допомогою тестів на короткота довготривалу пам'ять, а також батареї багаторазових тестів для визначення нейропсихологічного статусу (RBANS). Було виявлено кореляцію між поліпшенням результатів когнітивних тестів і рівнем бутирилкарнітину, який є метаболітом L-карнітину. Це свідчить про можливу наявність маркера когнітивних порушень, який корелює з показниками за RBANS, а також про ефективність монотерапії оланзапіном для поліпшення когнітивних показників (за RBANS) і підвищенні рівня бутирилкарнітину у пацієнтів із першим епізодом шизофренії [21].

За даними дослідження I.E. Sommer et al. (2022) щодо ефективності антипсихотиків у жінок специфічної групи (із розладами шизофренічного спектра, зокрема шизофренією та шизоафективним розладом; віком від 45 років), ці пацієнтки мали гірший відгук на терапію та частіше потребували госпіталізації через психоз порівняно із чоловіками та молодшими жінками. Статевоспецифічний ефект щодо віку був особливо виразний для терапії клозапіном (усіх дозувань), кветіапіном і рисперидоном (в оптимальних дозах), але не оланзапіном (лише групи пацієнток, які отримували високі дози).

Важливо зважати також на те, що перименопауза є критичним періодом, під час якого симптоми загострюються, тоді як ефективність більшості антипсихотичних засобів знижується через дефіцит естрогену. Імовірно, що ці процеси взаємно підсилюються, збільшуючи ризик рецидиву. Збільшення дози препарату є логічною клінічною реакцією на погіршення симптомів, проте не завжди може бути найкращою стратегією, оскільки ефективність антипсихотичних засобів у жінок віком від 45 років є відносно низькою, навіть за великих доз.

Автори також наголошують, що лікування препаратами естрогену або ралоксифеном допомагає зменшити симптоми та підвищує ефективність антипсихотичних препаратів. Крім того, це забезпечує захист від зниження когнітивних функцій, серцево-судинних захворювань та остеопорозу в період перименопаузи у жінок із розладами шизофренічного спектра [22].



Примітки: у дужках вказано кількість учасників дослідження; СтСР — стандартизована середня різниця; ДІ — довірчий інтервал; кольори означають ступінь достовірності доказів згідно із системою CINeMA (темно-сірий — помірна, світло-сірий — низька, білий — дуже низька).

Рисунок. Форест-діаграма, що відображає зміну загальної симптоматики у пацієнтів із шизофренією

Адаптовано згідно з S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis». *World Psychiatry*. 2023 Jun. Vol. 22, № 2ю P. 315–324.

Оптимальна тривалість терапії антипсихотиками

У межах дослідження R. Meyer et al. (2023) вивчали час до початку дії та до досягнення максимальної антипсихотичної ефективності препаратів азенапіну, оланзапіну, кветіапіну та зотепіну. Головною метою була перевірка рекомендацій щодо мінімальної тривалості лікування антипсихотиками до розгляду можливості зміни препарату. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2021) рекомендує продовжувати лікування антипсихотиками в оптимальних дозах щонайменше протягом 4–6 тижнів перед розглядом заміни препарату). Всесвітня федерація товариств біологічної психіатрії (WFBSP) вказує на необхідність пробного курсу лікування в оптимальній дозі впродовж щонайменше 2 тижнів, але не більше 8 тижнів у разі недостатності бажаного ефекту (Hasan et al., 2012). Британська асоціація психофармакології (BAP) висловлює сумнів щодо рекомендації про адекватність пробного лікування антипсихотиками тривалістю від 4 до 6 тижнів, але визнає, що після 2 тижнів лікування зарано стверджувати про неефективність антипсихотичної терапії (Barnes et al., 2020) [23].

У метааналізі даних 35 досліджень за участю 6 тис. 331 пацієнта з діагнозом «хронічна шизофренія» автори оцінили стандартизовані середні різниці (СтСР) щодо зміни симптоматики порівняно зі стартовим рівнем між групами, які отримували антипсихотики та плацебо. Узагальнені результати для всіх охоплених антипсихотиків (у формі з негайним вивільненням) засвідчили статистично значущий ефект уже наприкінці першого тижня лікування (СтСР –0,20; 95 % довірчий інтервал [ДІ] від

-0,28 до -0,13), який збільшився після трьох тижнів терапії (СтСР -0,42; 95 % ДІ від -0,50 до -0,34). Після цього періоду ефект ставав стабільним (6-й тиждень: СтСР -0,53; 95 % ДІ від -0,62 до -0,44).

Слід зауважити, що наприкінці першого тижня лікування статистично значущі відмінності фіксували для оланзапіну і зотепіну. У разі застосування азенапіну цей ефект встановлено лише для сублінгвальної форми. Використання кветіапіну, зокрема у формі з пролонгованим вивільненням, а також ін'єкційного оланзапіну з тривалою дією сприяло досягненню значущих відмінностей лише наприкінці другого тижня лікування, а азенапіну у формі трансдермального пластиру — лише наприкінці третього тижня лікування.

На підставі результатів метааналізу, які продемонстрували, що антипсихотична дія зазвичай стає помітною впродовж перших двох тижнів лікування, автори рекомендують переглянути і скоротити час до встановлення клінічного ефекту в більшості випадків. Іншими словами, якщо протягом цього періоду немає помітного позитивного ефекту, слід розглянути можливість припинення поточного лікування антипсихотиком, за винятком випадків індивідуальних медичних обставин, які потребують продовження лікування [23].

Застосування антипсихотиків у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

За результатами останніх систематичних оглядів і метааналізів даних щодо перебігу, маркерів і лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР), є багато теорій щодо патогенезу та наявності дисфункцій у системах різних нейромедіаторів, як-от норадреналін, дофамін, серотонін, γ-міномасляна кислота (ГАМК), нейропептид Y, нейротропний фактор мозку, канабіоїди та опіоїди, а також окситоцин [24].

Це свідчить про брак як єдиного механізму порушень функціонування нейромедіаторних систем (що можна вважати першопричиною розладу), так і загального консенсусу щодо патогенетичної терапії.

Назва однієї з останніх публікацій — «Unknown, Underserved, Underreported» (Невідомий, Недолікований, Недодіагностований) — добре відображає проблеми, пов'язані із ПТСР [30]. Вона акцентує, що багато пацієнтів із ПТСР можуть залишатися недіагностованими, і, отже, не отримувати належного адекватного лікування й підтримки. Ця ситуація свідчить про необхідність поліпшення діагностики, лікування та підтримки пацієнтів із ПТСР.

Зокрема, в одному з оглядів зазначається, що антипсихотики другого покоління застосовують і як засоби монотерапії, і як додаткової терапії в разі супутніх психотичних розладів або неефективності (без відповіді) чи недостатнього ефекту терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну / селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗС / СІЗЗСН) [24].

Щоправда, у деяких дослідженнях, на які посилаються автори огляду, не підтверджено ефекту антипсихотиків. Так, у дослідженні J.H. Krystal et al. (2011) ад'ювантна терапія рисперидоном (4 мг/добу) у пацієнтів, які не відповіли на попереднє лікування СІЗЗС або СІЗЗСН, не сприяла значущим змінам оцінки за шкалою клінічної діагностики ПТСР (CAPS) порівняно з учасниками групи приймання плацебо [25].

В іншому дослідженні застосування оланзапіну в монотерапії було ефективним для пацієнтів із ПТСР з ознаками «комбатантної психопатії», причому не зафіксовано виразних побічних ефектів, крім збільшення ваги [26]. Результати інших досліджень також продемонстрували ефективність і кращу переносимість оланзапіну порівняно з флуфеназином у пацієнтів із ПТСР [27].

Також достовірне поліпшення клінічного стану спостерігали при застосуванні кветіапіну і арипіпразолу [28, 31, 29]. Зважаючи на потреби в оцінюванні супутніх психіатричних розладів, на тлі яких розвивається ПТСР, ця інформація набуває ще більшої значущості [32]. Очевидно, що лікування коморбідних станів є абсолютно необхідним, і адекватно антипсихотики можна застосовувати за відповідних показань для лікування таких станів.

Перспективи застосування антипсихотиків за розладів харчової поведінки

Цікаво, що, крім загальних рекомендацій, формуються також докладніші клінічні практичні настанови, зокрема щодо лікування розладів харчової поведінки (РХП) у пацієнтів із надмірною вагою. Згідно з ними, психотропні препарати, які зазвичай застосовують за нервової анорексії, нервової булімії та розладу переїдання, залучають СІЗЗС, атипові антипсихотики (із фокусом на оланзапіні та кветіапіні), топірамат і ліздексамфетамін [33]. Акцент зроблено на особливостях впливу вказаних антипсихотиків на зменшення ознак тривожності та ідей / заклопотаності, пов'язаних із РХП.

Визначним є також недавній систематичний огляд, присвячений аналізу ад'юнктивної психофармакологічної допомоги пацієнтам із РХП. У більшості досліджень, на які посилаються автори у цьому огляді, наголошується на перевагах та рівні довіри до комбінованого застосування антипсихотиків, зокрема оланзапіну. Атипові антипсихотики другого покоління є однією з найдосліджуваних груп психофармакологічних засобів, а найбільша кількість клінічних досліджень стосується саме оланзапіну та аріпіпразолу [35].

За результатами дослідження H. Bissada et al. (2008), оланзапін сприяв швидкому збільшенню маси тіла у пацієнтів з анорексією, зокрема досягненню цільового індексу маси тіла на більш ранньому етапі, а також суттєвому зменшенню симптомів нав'язливих станів [36].

Дані двох інших досліджень, виконаних за методом контрольованого плацебо РКД, також вказують на ефективність оланзапіну щодо збільшення маси тіла та індексу маси тіла у пацієнтів із нервовою анорексією, хоча в цих дослідженнях не підтверджено редукції симптомів депресії або обсесивно-компульсивного розладу [37, 38].

Результати ретроспективного когортного дослідження за участю підлітків засвідчили, що пацієнти групи, яка отримувала оланзапін, набирали вагу швидше і мали більшу масу тіла, ніж група порівняння, хоча статистичної достовірності не досягнуто [39].

За даними систематичного огляду M.C. Márquez et al. (2021), лікування оланзапіном (як доповнення до інших психотропних препаратів) не сприяло досягненню статистично значущих відмінностей у збільшенні маси тіла [41]. Проте за тривалішого приймання оланзапіну пацієнти з нервовою анорексією мали значущу перевагу комбінації оланзапіну і психотропних препаратів порівняно з арипіпразолом і психотропними засобами щодо зменшення симптомів депресії [40].

Висновки

Наведені дані дають підстави сподіватися на подальше розкриття потужних можливостей оланзапіну, зокрема в лікуванні пацієнтів із різними психіатричними розладами, як-от шизофренія, ПТСР і РХП. Результати численних досліджень підтверджують, що оланзапін може бути корисним пацієнтам із шизофренією, особливо для контролю симптомів тривоги та поліпшення когнітивних функцій. Крім того, оланзапін може бути ефективним у лікуванні пацієнтів із РХП, зокрема нервової анорексії та нервової булімії, сприяючи збільшенню маси тіла та зменшенню симптомів нав'язливих станів. Попри різноманітність даних, які підтверджують користь застосування оланзапіну, важливо здійснювати й надалі дослідження для визначення оптимальних схем лікування пацієнтів із різними психіатричними станами.

Література

1. Yuan M., Yuan B.-Zh., Wu J. Analysis of the correlation between clinical efficacy and blood concentration of olanzapine in schizophrenia patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 10. Vol. 102, № 10: e32912.

2. Khusial R., Bies R.R., Akil A. Deep learning methods applied to drug concentration prediction of olanzapine. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 4. Vol. 15, № 4. P. 1139.

3. Płaza O., Gałecki P., Orzechowska A. et al. Pharmacogenetics and schizophrenia-can genomics improve the treatment with second-generation antipsychotics? *Biomedicines*. 2022 Dec 7. Vol. 10, № 12. P. 3165.

4. Garg R., Saxena S.K., Singh V. et al. Pharmaco-genetic analysis of *CYP1A1* and *RGS4* variants and its impact on response to olanzapine and risperidone in Indian schizophrenic cohort. *Am J Transl Res*. 2023 Jul 15. Vol. 15, № 7. P. 4763–4769.

5. Guo L.K., Su Y., Zhang Y.Y. et al. Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Mil Med Res*. 2023 Jun 2. Vol. 10, № 1. P. 24.

6. Schreyer K.F., Leucht S., Heres S., Steimer W. Genetic association of the rs17782313 polymorphism with antipsychotic-induced weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 Apr. Vol. 240, № 4. P. 899–908.

7. Correll C.U., Stein E., Graham C. et al. Reduction in multiple cardiometabolic risk factors with combined olanzapine/samidorphan compared with olanzapine: post hoc analyses from a 24-week phase 3 study. *Schizophr Bull*. 2023 Mar 15. Vol. 49, № 2. P. 454–463.

8. Vasiliu O. Therapeutic management of atypical antipsychotic-related metabolic dysfunctions using GLP-1 receptor agonists: A systematic review. *Exp Ther Med*. 2023 Jun 1. Vol. 26, № 1. P. 355.

9. Zhou Z., Nagashima T., Toda C. et al. Vitamin D supplementation is effective for olanzapine-induced dyslipidemia. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 21. Vol. 14. P. 1135516.

10. Fondjo L.A., Osei O., Owiredu W.K.B.A. et al. Assessment of vitamin D levels and adipokines mediated obesity among psychiatric patients on treatment and treatment naive: A comparative cross-sectional study. *Health Sci Rep*. 2022 Oct 7. Vol. 5, № 6: e858.

11. Su Y., Deng C., Liu X., Lian J. Epigenetic histone methylation of PPARγ and CPT1A signaling contributes to betahistine preventing olanzapine-induced dyslipidemia. *Int J Mol Sci*. 2023 May 23. Vol. 24 № 11. P. 9143.

12. Medak K.D., Weber A.J., Shamshoum H. et al. Enhancing endogenous levels of GLP1 dampens acute olanzapine induced perturbations in lipid and glucose metabolism. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 1. Vol. 14. P. 1127634.

13. Qian L., He X., Liu Y. et al. Longitudinal gut microbiota dysbiosis underlies olanzapine-induced weight gain. microbiol spectr. 2023 Aug 17. Vol. 11, № 4: e0005823.

14. Correll C.U., Højlund M., Graham C. et al. Weight gain and metabolic changes in patients with first-episode psychosis or early-phase schizophrenia treated with olanzapine: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 Jul 31. Vol. 26, № 7. P. 451–464.

15. Liu S.B., Liu S., Gao K. et al. Olanzapine for the treatment of ICU delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023 Feb 20. Vol. 13: 20451253231152113.

16. Singh A.P., Murali Mohan N.T. Second-generation parenteral antipsychotic (olanzapine) as a first-line treatment for acute undifferentiated agitation in the emergency department in comparison with haloperidol. *Cureus*. 2023 Jun 10. Vol. 15, № 6: e40226.

17. Bourke E.M., Borland M.L., Kochar A. et al. Paediatric research in emergency departments international collaborative (PREDICT). Pharmacological Emergency management of Agitation in Children and Young people: protocol for a randomised controlled trial of intraMuscular medication (PEAChY-M). *BMJ Open*. 2023 Mar 30. Vol. 13, № 3: e067436.

18. Leucht S., Schneider-Thoma J., Burschinski A. et al. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2023 Jun. Vol. 22, № 2. P. 315–324.

19. Zhang Y., Tang W., Wang W. et al. Effects of olanzapine on anhedonia in schizophrenia: mediated by complement factor H. *Front Psychiatry*. 2023 Jul 13. Vol. 14: 1146714.

20. Crapanzano C., Casolaro I., Damiani S., Amendola C. Efficacy of olanzapine in anxiety dimension of schizophrenia: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022 Nov 30. Vol. 20, № 4. P. 592–599.

21. Zhao L., Liu H., Wang W. et al. Carnitine metabolites and cognitive improvement in patients with schizophrenia treated with olanzapine: a prospective longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2023 Aug 17. Vol. 14: 1255501.

22. Sommer I.E., Brand B.A., Gangadin S. et al. Women with schizophrenia-spectrum disorders after menopause: a vulnerable group for relapse. *Schizophr Bull*. 2023 Jan 3. Vol. 49, № 1. P. 136–143.

23. Meyer R., Skov K., Dhillon I.K. et al. Onset of action of selected second-generation antipsychotics (pines)-a systematic review and meta-analyses. *Biomedicines*. 2022 Dec 29. Vol. 11, № 1. P. 82.

24. Al Jowf G.I., Ahmed Z.T.A., Reijnders R.A. et al. To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar. Vol. 24, № 6. P. 5238. DOI: 10.3390/ijms24065238.

25. Krystal J.H., Rosenheck R.A., Cramer J.A. et al. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: A randomized trial. *JAMA*. 2011. Vol. 306. P. 493–502.

26. Carey P., Suliman S., Ganesan K. et al. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol*. 2012. Vol. 27. P. 386–391.

27. Pivac N., Kozaric-Kovacic D., Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Oct. Vol. 175, № 4. P. 451-6. DOI: 10.1007/s00213-004-1849-z.

28. Villarreal G., Hamner M.B., Cañive J.M. et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry*. 2016. Vol. 173. P. 1205–1212.

29. Britnell S.R., Jackson A.D., Brown J.N., Capehart B.P. Aripiprazole for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Clin. Neuropharmacol*. 2017. Vol. 40. P. 273–278.

Повний список літератури, який уміщує 41 джерело, знаходиться в редакції

UA-OLAC-PUB-102023-010

ФЛАГМАН для НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ

ОЛАСІН®

оланзапін

- Доведена ефективність в терапії шизофренії, біполярного розладу[1, 2]
- Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині[1]
- Доведена біоеквівалентність оригінальному оланзапіну[3]

UA-OLAC-IMI-072022-005

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 помірного 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 закритокутової глаукоми. Побічні реакції. Еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія; збільшення маси тіла; підвищення рівня холестерину, підвищення рівня глюкози, підвищення рівня тригліцеридів, глюкозурія, підвищення апетиту; сонливість; запаморочення, акатизія, паркінсонізм, дискінезія; ортостатична гіпотензія; легкі, тимчасові антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті; транзиторні, асимптоматичні коливання рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), висипи; артралгія; еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків; астенія, підвищена втомлюваність, набряки, пірексія, підвищення концентрації пролактину у плазмі; підвищення рівня алкалінфосфатази, підвищення креатинфосфокінази, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня сечової кислоти, зниження рівня загального білірубіну (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм СА/Genepharm SA. Наказ МОЗ України 23.03.2021 N°548 Реєстраційне посвідчення N°UA/18649/01/01 UA/18649/01/02 1. Інструкція для медичного застосування препарату Оласін. Р.П. МОЗ України N°UA/18649/01/01, UA/18649/01/02. Наказ МОЗ України від 23.03.2021 N°548. 2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt 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. Bioequvalence Study Number – 273–08. Clin report Dec.2008

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна