

ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ оланзапіну в лікуванні пацієнтів із резистентними формами шизофренії

Резистентну до лікування шизофренію фіксують майже у 30 % пацієнтів із цим захворюванням, яке досі лишається суттєвим викликом для клініцистів. Застосування клозапіну для лікування таких пацієнтів є «золотим стандартом», хоча така терапія потребує ретельного гематологічного моніторингу. Натомість потенційною альтернативою може бути лікування оланзапіном у високих дозах. До вашої уваги представлено огляд статті B. Upadhyay et al. «High-dose olanzapine versus clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis» видання *Gen Hosp Psychiatry* (2025 Jul 9; 96:140–150), у якій наведено результати оновленого систематичного огляду та метааналізу даних порівняльної ефективності лікування оланзапіном у високих дозах і стандартної терапії клозапіном.

Для резистентної до лікування шизофренії (РЛШ) характерне збереження психотичних симптомів, попри адекватні курси лікування щонайменше двома різними антипсихотиками (Lally et al., 2016; Gannon et al., 2023). Такі пацієнти, як правило, мають суттєві функціональні порушення, що зумовлює необхідність невинного пошуку ефективних терапевтичних стратегій (Zazueta et al., 2022).

«Золотим стандартом» лікування пацієнтів із РЛШ є клозапін, зважаючи на переконливі докази його вищої ефективності порівняно з антипсихотиками першого покоління. У міжнародних настановах із лікування пацієнтів із РЛШ клозапін рекомендовано як препарат вибору (Peitl et al., 2023; Wagner et al., 2023). Однак застосування цього засобу має певні практичні обмеження, зокрема через профіль небажаних реакцій, як-от агранулоцитоз, що потребує ретельного гематологічного моніторингу, седация, гіперсаливация, метаболічні порушення, та ретельного титрування дози. Крім того, 40–70 % пацієнтів із РЛШ не досягають адекватної відповіді навіть за оптимізованого лікування клозапіном, що свідчить про нагальність потреби в пошуку ефективних альтернативних засобів лікування цієї категорії осіб (Johannsen et al., 2022; de Filippis et al., 2021).

Серед антипсихотиків другого покоління потенційною альтернативою для лікуванні осіб із РЛШ вважається оланзапін, особливо у дозах, що перевищують стандартні. Оланзапін має схожий із клозапіном фармакодинамічний профіль, зокрема мультирецепторний антагонізм, і за стандартних дозувань розглядається як препарат із нижчим ризиком розвитку екстрапірамідних симптомів, проте за високих доз цей ризик зростає (Turppurainen et al., 2010).

Вивчаючи зв'язок «доза–ефект», було встановлено підвищення дії оланзапіну в дозах понад типовий діапазон (5–20 мг/добу), що свідчить про можливу більшу ефективність високих доз (20–45 мг/добу) у пацієнтів із резистентними формами захворювання (Gannon et al., 2023).

Порівняльну ефективність призначення високих доз оланзапіну та клозапіну пацієнтам із РЛШ досліджували у кількох випробуваннях, однак результати визнано суперечливими. Деякі дані дослідження вказують на зіставну ефективність, натомість інші підтверджують перевагу застосування клозапіну, особливо щодо зменшення ознак позитивних симптомів, резистентності до лікування, суїцидального мислення та загальних показників функціонування порівняно з іншими антипсихотиками (Meltzer et al., 2008; Asenjo Lobos et al., 2010).

У дослідженні CATIE (фаза 2) було продемонстровано ефективність використання оланзапіну, подібну до такої для клозапіну, щодо зменшення загальних клінічних ознак захворювання, однак неспецифічно щодо пацієнтів із РЛШ. Профілі побічних ефектів двох препаратів суттєво різняться. За даними окремих досліджень, використання оланзапіну може бути пов'язане з виразнішим збільшенням маси тіла. Тоді як приймання клозапіну, як зазначають дослідники, асоціюється з ризиком агранулоцитозу, міокардиту та розвитку судом (Souza et al., 2013; Huhn et al., 2019).

Агранулоцитоз є доволі рідкісним, але серйозним побічним ефектом за використання антипсихотиків і найчастіше пов'язаний саме із використанням клозапіну. Терапія клозапіном спричиняє найбільший ризик цього ускладнення, потребуючи ретельного гематологічного моніторингу (Glocker et al., 2023; Rubio et al., 2024).

Мета представленого систематичного огляду і метааналізу — переглянути аналіз наявних даних щодо порівняння ефекту застосування оланзапіну у високих доз та клозапіну в чітко визначеній популяції пацієнтів із РЛШ. Автори порівнювали ефективність вказаних препаратів за різними векторами симптоматики, а також профілі їх переносимості та досягнуті функціональні результати для визначення практичної можливості застосування високих доз оланзапіну в пацієнтів із РЛШ, які не переносять клозапін або не досягають належної терапевтичної відповіді.

Матеріали та методи дослідження

Представлений огляд було проведено відповідно до формату рекомендацій PRISMA, прийнятих для систематичних оглядів і метааналізів та Кокранівського керівництва щодо систематичних оглядів (Page et al., 2021; Higgins et al., 2021).

У межах дослідження було охоплено низку електронних баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library) від початку індексації до лютого 2025 року. Стратегія такого пошуку поєднувала терміни, пов'язані із шизофренією (зокрема, «treatment-resistant schizophrenia» та «treatment-refractory schizophrenia»), оланзапіном (як-от терміни «high dose», «dose escalation», «increased dose») і клозапіном.

Критерії включення публікацій до аналізу:

- Опис рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проспективних / ретроспективних когортних досліджень, досліджень типу «випадок–контроль» або «дзеркальних» (mirror-imaging) досліджень (Lally et al., 2016).
- Учасники — дорослі пацієнти або діти з діагнозом шизофренії або шизоафективного розладу з акцентом на резистентності до фармакотерапії (Gannon et al., 2023).
- Пряме порівняння застосування оланзапіну у високих дозах (≥ 20 мг/добу) та клозапіну в будь-якому дозуванні (Zazueta et al., 2022).

Звіт про щонайменше один із таких результатів:

- оцінювання психопатологічних ознак, класифікованих як загальна психопатологія (Lally et al., 2016);
- загальні показники за шкалою позитивних і негативних симптомів (PANSS) або короткої шкали оцінювання психічного стану (BPRS); оцінювання позитивних симптомів (Gannon et al., 2023);
- показник за підшкалою PANSS для позитивних симптомів; оцінювання негативних симптомів (Zazueta et al., 2022);
- показник за підшкалою PANSS для негативних симптомів; показники частоти відповіді на терапію або розвитку побічних явищ;
- наявність даних для розрахунку величини ефекту (Wagner et al., 2023);
- окремий аналіз загальної симптоматики не проводили для уникнення дублювання із загальними балами (Peitl et al., 2023).

Критерії виключення:

- Опис випадків, оглядів, редакційних статей або тез конференцій (Lally et al., 2016).

- Застосування оланзапіну у високих дозах без безпосередньої оцінки (Gannon et al., 2023).
- Порівняння ефекту застосування препарату лише з прийманням плацебо або інших антипсихотиків без прямого порівняння оланзапіну та клозапіну (Zazueta et al., 2022).
- Недостатність належних даних про результати для включення до метааналізу (Peitl et al., 2023).

Зібрана інформація охоплювала такі дані:

- характеристики дослідження, зокрема їхній дизайн і тривалість (Lally et al., 2016);
- розмір вибірки, демографічні дані учасників (вік, стать, етнічна належність / раса, діагноз) (Gannon et al., 2023);
- схеми дозування оланзапіну та клозапіну, середні дози й тривалість лікування (Zazueta et al., 2022);
- показники за шкалою психопатологічних ознак, критерії відповіді, побічні явища (Peitl et al., 2023).

Психопатологічну симптоматику оцінювали за шкалами PANSS, BPRS і шкалою загального клінічного враження (CGI). Із-поміж побічних реакцій аналізували метаболічні ефекти (як-от збільшення маси тіла, рівень тригліцеридів), неврологічні ефекти (наприклад, екстрапірамідні симптоми) та випадки припинення лікування через розвиток небажаних явищ.

Для оцінювання неперервних результатів фіксували середні значення та стандартні відхилення; для дихотомічних — кількість подій і загальну кількість учасників у кожній групі.

Ризик упередженості в РКД оцінювали за допомогою інструмента Cochrane Risk of Bias 2.0 (Higgins et al., 2011). Дослідження класифікували як пов'язані з «низьким ризиком», «певними занепокоєннями» або «високим ризиком» упередженості. Якість нерандомізованих досліджень оцінювали за шкалою Ньюкасл-Оттава (NOS) за трьома векторами: відбір, порівнянність та оцінювання результатів.

Максимальна оцінка становила 9 балів; за 7–9 балів дослідження вважали високоякісними, 4–6 балів — середньої якості, 0–3 бали — низької якості (Lo et al., 2014).

Статистичний аналіз виконували із застосуванням пакета «meta» для R версії 4.4.1. Для неперервних результатів розраховували середні різниці (MD) із 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Зокрема, застосовували моделі з фіксованими та випадковими ефектами.

Основною вважали модель випадкових ефектів (метод ДерСимоніана та Лейрда), зважаючи на очікувану клінічну та методологічну гетерогенність. Статистично гетерогенність оцінювали за показником I^2 : 0–40 % (може бути неважливою); 30–60 % (помірна гетерогенність); 50–90 % (суттєва гетерогенність); 75–100 % (значна гетерогенність). Також використовували χ^2 -тест: за значень $p < 0,10$ гетерогенність вважали статистично значущою.

Упередженість публікацій оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм і тесту Еггера. Аналізи чутливості виконували через послідовне виключення окремих досліджень для оцінювання їх впливу на сумарний результат.

У попередньо визначених підгрупових аналізах зіставляли такі категорії:

- дорослі та педіатричні пацієнти;

- пацієнти з резистентністю до лікування і чутливі до терапії;
- дослідження з використанням високих (≥ 30 мг/добу) і нижчих (20–29 мг/добу) доз оланзапіну.

Статистично значущими вважали результати на рівні $p < 0,05$ (за винятком тестування на гетерогенність).

Результати дослідження

Після пошуку та ретельного відбору 12 досліджень увійшли до якісного синтезу та 11 — до кількісного метааналізу. Одне дослідження було виключене з кількісного синтезу через недостатність числових даних.

Опис аналізованих досліджень

Оцінюючи результати 12 робіт, у яких порівнювали ефективність оланзапіну та клозапіну для лікування пацієнтів із шизофренією, дослідження проводили в Німеччині ($n = 3$), США ($n = 3$), Італії ($n = 1$), Угорщині / Південній Африці ($n = 1$), Японії ($n = 1$) і міжнародних європейських центрах ($n = 1$).

Тривалість спостережень варіювала від 8 тижнів до 10 років, здебільшого — це 12–26 тижнів. Розмір вибірки коливався від 15 до 64442 учасників, а результати аналізу наймасштабнішої вибірки описані Y.T. Jo et al. (2021).

Середній вік пацієнтів у групах спостереження становив 15,3–41,8 року. Одне з досліджень було присвячене виключно аналізу відповідної фармакотерапії і дітей і підлітків (віком 10–18 років), у решті досліджень аналізували популяції дорослих осіб (Kumra et al., 2008).

У тих дослідженнях, де вік і стать були вказані, переважали чоловіки (60–95 %). Етнічний склад варіював: у деяких дослідженнях переважали представники європеїдської раси (47,9–95,6 %), в інших — афроамериканці та особи африканського походження (15,8–46,6 %). Популяція досліджень охоплювала пацієнтів із загальною формою захворювання, РЛШ, шизофренією, рефрактерною до нейролептиків, а також осіб, які припинили попередню терапію антипсихотиками. S. Kumra et al. (2008) досліджували представників дитячої популяції з рефрактерною шизофренією.

Діапазон дозувань

У систематичному огляді B. Upadhyay et al. наведено діапазони дозувань оланзапіну, які варіювали від 5 до 45 мг/добу, а середні дози зазвичай становили 16–34 мг/добу (таблиця). Крім того, у декількох спостереженнях, зосереджених на популяції пацієнтів із резистентністю до лікування, було зафіксовано призначення вищих доз (до 30–45 мг/добу). Дозування клозапіну варіювало в межах від 25 до 900 мг/добу, причому переважно застосовували середні дози 200–565 мг/добу. H.Y. Meltzer et al. (2008) повідомили про найвищу середню дозу клозапіну (564 мг/добу) для пацієнтів із резистентністю до лікування.

Ризик упередженості та оцінка якості досліджень

За висновками аналізу було виявлено, що більшість досліджень мали низький ризик упередженості за доменами D1 (процес рандомізації) та D2 (відхилення від запланованих втручань). А за доменом D3 (немає даних

результатів) п'ять досліджень були оцінені як пов'язані з «певними сумнівами», а одне — із «високим ризиком» (Naber et al., 2005).

Рівень загального оцінювання підтверджено для двох досліджень — низький ризик упередженості за всіма доменами (Kumra et al., 2008; Meltzer et al., 2008). Одне дослідження отримало загальну оцінку «високий ризик», натомість для решта спостережень продемонстровано «певні сумніви» (Naber et al., 2005).

За шкалою NOS було зафіксовано належну методологічну якість дослідження, із балами від 7 із 9 до 8 із 9. Дослідження Y.T. Jo et al. (2021) отримало найвищий бал (8 із 9), натомість дослідження M. Watanabe et al. (2024) і відкрите розширене дослідження S. Kumra et al. (2008) отримали 7 із 9 балів.

Статистичне узагальнення

Загальні психопатологічні ознаки. Аналізуючи загальну психопатологічну симптоматику, B. Upadhyay et al. використовували такі інструменти діагностики, як PANSS для оцінювання симптомів шизофренії за позитивною, негативною та загальною психопатологічною підшкалами; BPRS (для уніфікованого кількісного оцінювання психопатологічних симптомів, зокрема наявність ознак депресії, тривожних розладів, галюцинацій і незвичної поведінки); CGI (для визначення тяжкості захворювання лікарем [CGI-S] та динаміки поліпшення стану пацієнта з часом [CGI-I]).

Використовуючи графічну візуалізацію (метод Forest plot), автори представили метааналіз психопатологічних симптомів із загальними показниками за PANSS і BPRS. На прикладі фіксованої моделі ефектів було встановлено статистично значущу різницю на користь застосування клозапіну ($MD = -4,06$; 95 % ДІ від $-5,46$ до $-2,67$). Втім, за даними аналізу за моделлю випадкових ефектів, не виявлено значущої різниці між призначеним лікуванням ($MD = -2,50$; 95 % ДІ від $-6,53$ до $1,53$).

Зафіксовано високий рівень гетерогенності ($I^2 = 87$ %; $p < 0,01$), що вказує на значну варіабельність між даними досліджень. Наприклад, у дослідженні J.P. McEvoy et al. (2006) підтверджено найбільший ефект на користь клозапіну ($MD = -10,70$; 95 % ДІ від $-12,93$ до $8,47$), тоді як R.M. Moresco et al. (2004) повідомили про найвищу ефективність за використання оланзапіну ($MD = -15,0$; 95 % ДІ від $-37,67$ до $7,67$), попри широкий діапазон довірчих інтервалів.

Оцінюючи рівень публікаційного упередження щодо результатів опису загальних психопатологічних ознак, B. Upadhyay et al. (2025) виявили помірну асиметрію з нерівномірним розподілом досліджень щодо центральних оцінок ефекту. Зокрема, одне дослідження з великим від'ємним середнім значенням (до -20) було виокремлене як межове. На думку дослідників, така асиметрія може вказувати на наявність публікаційного упередження або ефекту обмежених досліджень, що могло призвести до високої гетерогенності ($I^2 = 87$ %) і мати вплив на інтерпретацію результатів метааналізу.

Позитивна симптоматика. За даними аналізу позитивних симптомів захворювання за підшкалою позитивних симптомів PANSS, підтверджено значні переваги

Таблиця. Схеми дозування оланзапіну та клозапіну в дослідженнях ефективності лікування пацієнтів із шизофренією

Дослідження	Діапазон доз оланзапіну	Середня доза оланзапіну	Діапазон доз клозапіну	Середня доза клозапіну
Bender et al. (2006)	5–25 мг/добу	17,2 мг/добу	100–400 мг/добу	216,2 мг/добу
Bitter et al. (2004)	5–25 мг/добу	16,7 мг/добу	100–500 мг/добу	223 мг/добу
Kumra et al. (2008) ВРД	До 30 мг/добу	Не вказано	Не вказано	480 мг/добу (для підгрупи, переведеної з приймання оланзапіну)
Kumra et al. (2008) РКД	5–30 мг/добу	26,2 ± 6,5 мг/добу	25–700 мг/добу	403,1 ± 201,8 мг/добу
McEvoy et al. (2006)	7,5–30 мг/добу	23,4±7,9 мг/добу	300–900 мг/добу	332,1 ± 156,9 мг/добу
Meltzer et al. (2008)	25–45 мг/добу	34 мг/добу	300–900 мг/добу	564 мг/добу
Moresco et al. (2004)	5–25 мг/добу	18,3 ± 0,5 мг/добу	100–400 мг/добу	325,4 ± 9,7 мг
Naber et al. (2005)	5–25 мг/добу	16,2±4,8 мг/добу	100–400 мг/добу	209 ± 91 мг
Jo et al. (2021)	Не вказано	Не вказано	Не вказано	Не вказано
Tollefson et al. (2001)	15–25 мг/добу	20,5 мг/добу (перші 8 тижнів) 30,4 мг/добу (9–14 тижні)	200–600 мг/добу	401,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 526,6 мг/добу (9–14 тижні)
Volavka et al. (2002)	10–40 мг/добу	19,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 30,4 мг/добу (9–14 тижні)	200–800 мг/добу	401,6 мг/добу (перші 8 тижнів) 526,6 мг/добу (9–14 тижні)
Watanabe et al. (2024)	>20 мг/добу	31,1 мг/добу (мінімальна доза) 33,9 мг/добу (максимальна доза)	Не вказано	314 мг/добу (мінімальна доза) 349 мг/добу (максимальна доза)

Примітки: ВРД — відкрите розширене дослідження; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження

Адаптовано згідно з B. Upadhyay et al. High-dose olanzapine versus clozapine for treatment-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2025. Jul 9; 96:140–150.

клозапіну у фіксованій моделі ефектів ($MD = -2,14$; 95 % ДІ від $-2,65$ до $-1,63$) та в моделі випадкових ефектів ($MD = -1,30$; 95 % ДІ від $-2,52$ до $-0,08$).

Гетерогенність аналізованих результатів була помірною ($I^2 = 61$ %, $p = 0,02$). Найбільшу різницю зафіксували J.P. McEvoy et al. (2006): $MD = -2,00$; 95 % ДІ від $-2,89$ до $-1,11$. Тоді як R.M. Moresco et al. (2004) не виявили значущої переваги щодо отриманого клінічного ефекту за використання клозапіну ($MD = -3,40$; 95 % ДІ від $-8,10$ до $1,30$).

Негативна симптоматика. У межах оцінювання негативних симптомів шизофренії (за підшкалою PANSS) фіксована модель ефектів продемонструвала невелику, але значущу перевагу клозапіну ($MD = -1,61$; 95 % ДІ від $-2,04$ до $-1,18$). Однак аналіз за моделлю випадкових ефектів не підтверджено статистично значущих відмінностей між призначеним лікуванням ($MD = 0,21$; 95 % ДІ від $-1,96$ до $2,38$).

Рівень гетерогенності був значуще високим ($I^2 = 98$ %; $p < 0,01$). J.P. McEvoy et al. (2006) зазначили як найефективніше застосування клозапіну ($MD = -4,60$; 95 % ДІ від $-5,17$ до $-4,03$), натомість Н.У. Meltzer et al. (2008) повідомили про значущу перевагу використання оланзапіну ($MD = 2,70$; 95 % ДІ $1,94$ – $3,46$).

Оцінювання за шкалами BPRS та CGI. За висновками B. Upadhyay et al. (2025), результати аналізу показників за BPRS засвідчили невелику, але значущу перевагу застосування клозапіну у фіксованій моделі ефектів ($MD = -1,29$; 95 % ДІ від $-2,13$ до $-0,45$), але без значущої різниці в моделі випадкових ефектів ($MD = -0,35$; 95 % ДІ від $-2,99$ до $2,30$). Водночас, як зазначають дослідники, спостерігалася доволі висока гетерогенність результатів ($I^2 = 84$ %; $p < 0,01$).

Результати графічної візуалізації за допомогою методу «Forest plot» показників за шкалою CGI (тяжкість і поліпшення стану — CGI-S і CGI-I) не підтвердили значущих відмінностей між призначеним лікуванням як у фіксованій моделі ($MD = -0,09$; 95 % ДІ від $-0,20$ до $0,02$), так і в моделі випадкових ефектів ($MD = -0,00$; 95 % ДІ від $-0,37$ до $0,37$).

Попри високу гетерогенність ($I^2 = 80$ %; $p < 0,01$), результати окремих досліджень групували як близькі до нуля, що свідчить про схожі клінічні враження за використання обох препаратів.

Ефекти медикаментозної терапії в окремих популяціях. В одному з розглянутих досліджень за участю дітей і підлітків із рефрактерною шизофренією було зафіксовано значно вищі показники відповіді на терапію клозапіном (66 %) порівняно з оланзапіном (33 %) (Kumra et al., 2008, РКД). За даними відкритого розширеного дослідження встановлено, що 70 % пацієнтів, які не відповіли на лікування оланзапіном (середня доза 26,2 мг/добу), згодом позитивно відреагували після переходу на клозапін (Kumra et al., 2008).

У масштабному національному когортному дослідженні діапазони доз оланзапіну не були чітко вказані; група учасників, які приймали оланзапін, імовірно, охоплювала осіб, яким препарат призначали у високих дозах, — з огляду на спостереження переважно пацієнтів зі стійкими формами захворювання (Jo et al., 2021).

Як зазначають автори, лікування оланзапіном було пов'язане з вищими показниками виживання для пацієнтів, госпіталізованих із психічними розладами, порівняно з використанням клозапіну (відношення ризиків 0,615), водночас часто застосовували декілька антипсихотиків перед початком терапії клозапіном.

Небажані побічні реакції. Застосування клоzapіну або оланzapіну для лікування осіб із шизофренією супроводжувалося значними метаболічними ефектами. Наприклад, Н.У. Meltzer et al. (2008) повідомили про більш значний приріст ваги на тлі призначення оланzapіну порівняно з клоzapіном (7,2 проти 1,6 кг; $p = 0,01$). У більш ранньому дослідженні пацієнти, які отримували високі дози оланzapіну (30–45 мг/добу), мали виразніші метаболічні порушення та збільшення маси тіла порівняно з прийманням клоzapіну, що підтверджувало цю тенденцію (Kelly et al., 2003).

У РКД S. Kumra et al. (2008) встановлено, що обидва види лікування були пов'язані зі значними метаболічними змінами: застосування клоzapіну спричиняло розвиток гіпертригліцеридемії у 71 % пацієнтів і переддіабету в 29 % осіб до 24-го тижня від початку терапії.

Лікування клоzapіном частіше супроводжувалося сонливістю та запамороченням, тоді як оланzapін мав більш позитивний профіль переносимості з нижчим рівнем припинення терапії через розвиток небажаних побічних реакцій — 4 проти 14 % (Bitter et al., 2004; Tollefson et al., 2001).

Обговорення

Систематизуючи дані 12 досліджень і порівнюючи результати лікування оланzapіном у високих дозах і клоzapіну пацієнтам із РЛШ, клоzapін був ефективнішим щодо зменшення ознак позитивних симптомів захворювання та поліпшення загального функціонування, особливо в дитячій популяції.

Тоді як застосування високих доз оланzapіну може сприяти порівняно кращим результатам з огляду на динаміку загальних психопатологічних ознак, проте воно пов'язане з виразнішим збільшенням маси тіла. Важливо, що для обох препаратів показники щодо частоти припинення лікування є подібними, проте вони мають різні профілі переносимості.

Дані порівняльної ефективності та переносимості оланzapіну у високих дозах і клоzapіну в пацієнтів із РЛШ на підставі комплексного аналізу даних 12 досліджень, засвідчили складну картину з важливими клінічними наслідками. Аналізовані дослідження суттєво відрізнялися за методологією, характеристиками популяцій і стратегіями дозування.

Особливо важливою із цього погляду є дослідження Н.У. Meltzer et al. (2008) є, автори якого повідомляють про застосування найвищої середньої дози оланzapіну (34 мг/добу) порівняно зі значною дозою клоzapіну (564 мг/добу). Попри оптимізацію дозувань, обидва види лікування забезпечували зіставні позитивні зміни щодо динаміки психопатологічних проявів.

Водночас для клоzapіну було продемонстровано деякі переваги, зокрема щодо показників за шкалою оцінювання функціонування (GAF), а саме за психологічними, соціальними та професійними ознаками (діапазон від 0 до 100 балів).

У цьому контексті «результати глобального функціонування» відображають саме багатовимірне оцінювання повсякденного функціонування та виконання соціальних ролей, а не лише симптоматичних показників.

Як зазначають В. Upadhyay et al., важливість задокументованого Н.У. Meltzer et al. (2008) порівняно більшого приросту маси тіла за використання оланzapіну (7,2 проти 1,6 кг), що свідчить про ключові відмінності між препаратами щодо впливу на метаболізм.

У дослідженні S. Kumra et al. (2008,) за участю педіатричної популяції отримано переконливі докази щодо переваги застосування клоzapіну за рефрактерної шизофренії з раннім дебютом. Частота позитивної відповіді на клоzapін становила 66 проти 33 % у разі застосування високих доз оланzapіну. Зокрема, 70 % пацієнтів, які не мали терапевтичного ефекту за призначення оланzapіну, надалі позитивно реагували на клоzapін. Це може означати, що клоzapін залишається препаратом вибору для лікування пацієнтів із резистентними формами захворювання у підлітків, попри значні метаболічні ризики застосування кожного із препаратів.

Результати метааналізу В. Upadhyay et al. узгоджуються з висновками J.S. Souza et al. (2013), які підтвердили, що клоzapін мав переваги в результатах лікування за окремими підшкалами PANSS. Втім, загальні показники за цією шкалою свідчать про подібну ефективність застосування як оланzapіну, так і клоzapіну.

Такий розподіл свідчить про домен-специфічну перевагу застосування клоzapіну, особливо щодо основних симптомів шизофренії. Натомість результати впливу на загальне функціонування були схожими для кожної з аналізованих стратегій лікування. Ефективність лікування, згідно з якою відмінності визначаються за певними доменами, а не за загальною оцінкою, свідчить про важливість аналізу окремих показників, а не лише інтегральних висновків.

Як зазначають L. Gannon et al. (2023), ефективність лікування оланzapіном у високих дозах не поступалася такій за використання клоzapіну в межах чотирьох РКД, проте було продемонстровано перевагу клоzapіну в дослідженні з подвійним сліпим перехресним дизайном.

Це узгоджується з висновком В. Upadhyay et al. про те, що загальна доказова база підтверджує застосування клоzapіну як «золотого стандарту» в пацієнтів із РЛШ, але для осіб із обмеженою можливістю приймання клоzapіну призначення високих доз оланzapіну є виправданим альтернативним підходом.

Ключовим результатом низки досліджень є потенційна дозозалежна ефективність лікування оланzapіном пацієнтів із РЛШ. Дані досліджень, у яких аналізували ефект застосування вищих доз оланzapіну (≥ 30 мг/добу), послідовно демонстрували кращі результати порівняно зі стандартним дозуванням. Такий контраст щодо даних пацієнтів із нерезистентною шизофренією, свідчить про те, що зв'язок «доза-відповідь» для оланzapіну є менш явним. Середні дозування оланzapіну в аналізованих дослідженнях варіювали від 16,2 до 33,6 мг/добу, що значно перевищує типовий клінічний діапазон дозування.

Дози лікування клоzapіном значно різнилися в межах проведених досліджень (209–564 мг/добу). Водночас у деяких спостереженнях повідомлялось про застосування потенційно субтерапевтичних доз. Такі розбіжності дозувань, імовірно, призвели до гетерогенності результатів і ускладнили прямі порівняння.

Еголанза

оланзапін

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД

ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.



У дослідженнях, де обидва препарати застосовували в оптимальних дозуваннях, переваги лікування клозапіном були більш значущими, що акцентує на потребі у використанні адекватної дози для коректного порівняння ефективності (Leucht et al., 2013).

Y.T. Jo et al. (2021) у масштабному реєстровому дослідженні запропонували важливий практичний погляд, наголошуючи на більшій ефективності за використанні оланзапіну, зважаючи на показники госпіталізації. Однак це спостереження потребує обережної інтерпретації через природний дизайн та упередження вибору плану лікування в клінічній практиці, де клозапін часто призначали пацієнтам із тяжчим перебігом захворювання після численних невдалих курсів терапії.

У нещодавньому «дзеркальному» дослідженні описано переваги застосування клозапіну порівняно з високодозовим оланзапіном у пацієнтів із РЛШ, як-от суттєве зменшення потреби в обмежувальних втручаннях (Watanabe et al., 2024).

Застосування клозапіну в лікуванні підлітків із РЛШ сприяло більш виразним перевагам, ніж у дорослих пацієнтів (Kumra et al., 2008). Хоча в дослідженнях за участю пацієнтів із непереносимістю лікування, а не справжньою резистентністю, відмінності щодо ефективності були менш помітними (Bitter et al., 2004; Naber et al., 2005).

Автори також не відкидають можливості впливу етнічних і демографічних чинників на результати кінцевих висновків досліджень. Із-поміж пацієнтів груп спостереження у більшості досліджень переважали особи європеоїдної раси (47,9–96,7 %) з обмеженою часткою представників інших етнічних груп.

Тоді як дані дослідження M. Watanabe et al. (2024) за участю виключно японських пацієнтів, продемонстрували чітку перевагу застосування клозапіну, що порушує питання про можливі фармакогеномічні чинники, що визначають відповідь на лікування.

Профілі побічних ефектів вказаних препаратів суттєво різняться. Наприклад, лікування клозапіном було пов'язане зі значуще вищою частотою седації, запаморочення та гіперсалівації (Bitter et al., 2004).

А за призначення оланзапіну в пацієнтів спостерігалася краща загальна переносимість з істотно нижчою частотою припинення лікування через розвиток побічних явищ: 4 проти 14 % (Tollefson et al., 2001). Хоча вибір оланзапіну як засобу терапії може асоціюватися з метаболічними ефектами, особливо за високих дозувань.

H.Y. Meltzer et al. (2008) зафіксували виразніше збільшення маси тіла в разі застосування оланзапіну порівняно з клозапіном, що суперечить загальному уявленню про клозапін як проблемніший засіб у метаболічному аспекті. Лікування кожним із препаратів було пов'язано з випадками метаболічних порушень у дітей і підлітків, зокрема розвитком гіпертригліцеридемії у 71 % підлітків, які отримували клозапін, та переддіабету в 29 % підлітків на 24-му тижні терапії (Kumra et al., 2008, РКД).

Для інтерпретації результатів важливими є методологічні аспекти розглянутих досліджень. Більшість із них були відносно короткими (8–28 тижнів). Лише в роботі Y.T. Jo et al. (2021) представлено дані довгострокового лікування, а саме упродовж 10 років.

Власне, це обмежує розуміння довготривалої ефективності та накопичених побічних ефектів упродовж клінічно значущих періодів лікування. Термін «терапевтична резистентність» трактувався по-різному — від без відповіді за використання лише одного антипсихотика в окремих дослідженнях до більш жорстких критеріїв у визначенні цього стану в інших.

Така неоднорідність ускладнює процес міждослідних порівнянь й частково може пояснювати непослідовність щодо отриманих результатів. До того ж більшість спостережень фінансували фармацевтичні компанії, що також викликає занепокоєння щодо потенційної упередженості в результатах звітів. Застосування варіативних інструментів оцінювання (різні підшкали, визначення відповіді та функціональних показників) створює труднощі для узагальнення даних.

Нагальною також є потреба в проведенні довгострокових порівняльних досліджень з адекватним дозуванням кожного з розглянутих препаратів для глибокого розуміння питань тривалої ефективності та кумулятивних побічних реакцій. Результати досліджень, у яких безпосередньо вивчали предиктори диференційованої відповіді на лікування клозапіном проти застосування оланзапіну у високих дозах, можуть стати корисними для розроблення персоналізованих підходів до ведення пацієнтів із РЛШ. Задля уточнення зв'язку між дозою та ефектом необхідні також дослідження щодо застосування оптимальних стратегій дозування, зокрема оланзапіну в пацієнтів із РЛШ, (Krakowski et al., 2014).

Особливої уваги потребує вивчення згаданого питання в групах пацієнтів із РЛШ, зокрема в геріатрії. Результати проведених досліджень із фармакогеномним аналізом допомогли б виявити специфічні генетичні маркери, що прогнозують відмінності у відповіді або переносимості цих препаратів.

Висновки

Оланзапін у високих дозах можна вважати альтернативним засобом з іншим профілем терапевтичної ефективності та ризиків, а також загальним позитивним результатом застосування. З огляду на тенденції динаміки позитивних і негативних симптомів клозапін лишається ефективним варіантом лікування пацієнтів із РЛШ.

Результати представленого метааналізу підтверджують важливість поетапного підходу до лікування осіб із шизофренією, а саме призначення клозапіну як «золотого стандарту», а для пацієнтів з обмеженими можливостями його застосування — оланзапіну у високих дозах.

Лікування кожним із зазначених препаратів потребує ретельного моніторингу метаболічних побічних ефектів. Рішення щодо вибору засобу фармакотерапії клініцисти мають приймати індивідуально, зважаючи на особливості симптоматики, попередньої відповіді на лікування, схильності до побічних ефектів і вподобань пацієнта. Для оптимізації стратегій лікування пацієнтів із РЛШ потрібні подальші дослідження.

Підготувала **Наталія Савельєва-Кулик**

①