

# ІНДИВІДУАЛІЗОВАНА антипсихотична терапія з урахуванням тютюнокуріння

Тютюнокуріння може впливати на фармакокінетику антипсихотичних препаратів, зокрема оланзапіну та клозапіну, шляхом індукції печінкових ферментів. M. Ferhi et al. здійснили огляд літератури з метою обґрунтування необхідності персоналізованого підходу до терапії з урахуванням індивідуальних факторів і корекцією дозування антипсихотиків. Пропонуємо до вашої уваги основні положення публікації «Personalized antipsychotic therapy based on smoking status: a review of olanzapine and clozapine» у виданні *La Tunisie Medicale* (2025; 103 (12): 1747–1754).

**Т**ютюнокуріння — поширена шкідлива звичка, притаманна як здоровим, так і хворим особам. Вона пов'язана з численними небезпечними наслідками для загальної популяції. Куріння може впливати на ефективність та безпеку багатьох лікарських засобів, зокрема антипсихотиків (Dickerson et al., 2018).

Оланзапін — один із найчастіше призначуваних атипичних антипсихотиків у світі — є препаратом першої лінії для лікування шизофренії (Hálfðánarson et al. 2017). Відомо, що пацієнти можуть по-різному реагувати на терапію оланзапіном, найімовірніше, через значну міжіндивідуальну варіабельність його концентрації у плазмі (Batail et al., 2014). Оланзапін є похідним тієнобензодіазепіну із потужним антагонізмом до дофамінергічних рецепторів  $D_{1-4}$  і серотонінергічних  $5\text{-HT}_{2A}$ ,  $5\text{-HT}_{2C}$ ,  $\alpha_1$ -адренергічних, мускаринових та гістамінових ( $H_1$ -)рецепторів. Він екстенсивно метаболізується в печінці, переважно із залученням цитохрому P450 1A2 (CYP1A2), CYP2D6, CYP3A4, флавінвмісної монооксигенази, та шляхом глюкуронідації (Bishara et al., 2013).

Клозапін був першим синтезованим атипичним антипсихотиком. Він належить до класу дибензодіазепінів і має антагоністичну активність щодо дофамінергічних рецепторів. Йому також притаманний потужний антагонізм щодо  $5\text{-HT}_{2A}$ - та  $5\text{-HT}_{2C}$ -рецепторів,  $\alpha_1$ -адренергічних, мускаринових та  $H_1$ -рецепторів (Mauri et al., 2014). Клозапін широко застосовується, оскільки викликає відносно мало екстрапірамідних ефектів; його приймання забезпечує терапевтичні переваги пацієнтам, які не відповідають на терапію іншими антипсихотиками (Si et al., 2012). Клозапін швидко абсорбується та піддається екстенсивному метаболізму в печінці, переважно із залученням CYP1A2 та CYP3A4, тоді як CYP2D6 відіграє незначну роль (Bersani et al., 2011).

Відомо, що пацієнти з шизофренією схильні до тютюнокуріння, причому 58–88 % із них є курцями (Morisano et al., 2013). Порівняно із загальною популяцією, вони раніше починають щоденне куріння, менш схильні до відмови від нього та курять значно більше. Фермент CYP1A2

може бути індукований курінням, що зумовлює вплив на фармакокінетику оланзапіну та клозапіну. Однак індукційність CYP1A2, ймовірно, залежить від генотипу курця, тому відповідь на терапію може різнитися залежно від фонового генотипу для CYP1A2 (Djordjevic et al., 2008).

Було проведено чимало досліджень впливу куріння на метаболізм оланзапіну та клозапіну, але єдиної думки щодо коригування дози з урахуванням статусу курця нанауковці не досягли. Медпрацівники зосереджують увагу на перевагах та труднощах відмови від куріння з точки зору пацієнта, тому можуть не враховувати потенційні проблеми, пов'язані з метаболізмом ліків, унаслідок відмови від тютюнокуріння. Незалежно від того, чи пацієнтам рекомендують кинути курити, чи їх змушують це зробити під час перебування в лікарні, можливі серйозні побічні реакції на ці препарати.

Є декілька причин низької ефективності досліджень щодо визначення оптимального дозування препаратів для курців: невеликі розміри вибірок; використання різних фармакокінетичних параметрів, наприклад, концентрації у плазмі, співвідношення рівнів у плазмі та дози (C/D) і кліренсу.

Усе це спонукало M. Ferhi et al. (2025) здійснити огляд літератури з метою визначити ступінь впливу куріння на розподіл оланзапіну й клозапіну, щоб розробити стандарти, які можна використовувати для коригування доз цих препаратів залежно від статусу пацієнтів (курців чи некурців).

## Матеріали та методи

До огляду включили дані перехресних, ретроспективних та проспективних порівняльних досліджень, в яких оцінювали групи учасників на основі статусу куріння й визначених концентрацій оланзапіну та/або клозапіну в сироватці крові. Аналізували також звіти про клінічні випадки або серії випадків, що описують рівні препаратів у сироватці крові після припинення куріння. Пошук публікацій здійснювали в базі даних PubMed. Після декількох етапів відбору до огляду включили результати 13 порівняльних досліджень та п'яти звітів про клінічні випадки.

## Результати

### Вплив куріння на рівень оланзапіну в сироватці крові

Проаналізовані дані літератури послідовно демонструють, що куріння суттєво впливає на фармакокінетику оланзапіну шляхом індукування CYP1A2, а це прискорює метаболізм препарату. Як наслідок, курці зазвичай мають нижчі концентрації оланзапіну в сироватці крові та знижене співвідношення C/D порівняно з некурцями, що потребує приймання вищих доз для досягнення терапевтичного ефекту.

Метааналіз даних 1094 пацієнтів показав, що у курців співвідношення C/D для оланзапіну є нижчим, тобто некурцям для досягнення еквівалентних концентрацій у сироватці крові може знадобитися зниження дози на 30 % (Tsuda et al., 2014). Цей висновок узгоджується з результатами низки досліджень, відповідно до яких у курців спостерігається значне зниження рівня оланзапіну в сироватці крові — від 26 до 55 % — залежно від частоти куріння та генетичних факторів (Skogh et al., 2011; Zang et al., 2021). T. Haslemo et al. (2006) визначили, що викурювання 7–12 сигарет на добу достатньо для досягнення максимальної індукції метаболізму оланзапіну, тоді як K.L. Vigos et al. (2008) повідомили, що у курців швидкість виведення оланзапіну з організму на 55 % вища, ніж у некурців.

Крім того, N. Djordjevic et al. (2020) і N. Moschny et al. (2021) виявили, що куріння лише п'яти сигарет на добу знижує ефективність оланзапіну, причому значного збільшення індукції ферментів за збільшення кількості сигарет до понад 10 на добу немає. J.A. Carrillo et al. (2003) зазначили, що некурці відчували суттєвіше поліпшення стану порівняно з курцями, які мали вищу активність CYP1A2 та нижчі концентрації препарату за приймання скоригованих доз. M. Nozawa et al. (2008) наголосили, що у чоловіків-курців рівень оланзапіну був значно нижчим, ніж у некурців, що підкреслює важливість персоналізованих стратегій дозування залежно від статусу куріння.

### Вплив куріння на рівень клозапіну в сироватці крові

Наявні дані свідчать, що куріння впливає на фармакокінетику клозапіну, головним чином шляхом індукції CYP1A2, що збільшує кліренс препарату та знижує його концентрацію в сироватці крові. Дослідження показали, що у курців, попри приймання вищих доз, уміст клозапіну та норклозапіну (основного активного метаболіту) є меншим. Припинення куріння сприяє суттєвому підвищенню рівня препарату, що вказує на необхідність ретельного регулювання дози при зміні цієї шкідливої звички. Загалом курцям можуть знадобитися вищі дози клозапіну для досягнення еквівалентного терапевтичного ефекту, ніж некурцям.

У дослідженні L. Li et al. (2012) визначили, що курці мають у 1,45 раза вищий кліренс клозапіну, ніж некурці. Множинний регресійний аналіз даних 2648 осіб із шизофренією та шизоафективним розладом продемонстрував, що середні показники концентрації клозапіну та норклозапіну в плазмі у курців є значно нижчими, незважаючи на приймання вищих доз (Rostami-Hodjegan et al., 2004). Аналогічно, L. Palego et al. (2002) оцінили стаціонарні концентрації (які встановлюються у сироватці крові за надходження препарату в організм із постійною швидкістю) клозапіну та норклозапіну в 50 пацієнтів і виявили, що у курців середні значення були нижчими.

У дослідженні за участю 44 пацієнтів із шизофренією, що перебували на стаціонарному лікуванні (34 курці, 10 некурців), у курців рівень клозапіну та його метаболіту десметилклозапіну був на 40 % нижчим порівняно із некурцями (Seppälä et al., 1999). M. Dettling et al. (2000) повідомили, що куріння знижує скориговану за дозою концентрацію клозапіну в сироватці, переважно через індукцію CYP1A2.

J. van der Weide et al. (2003) виявили збільшення кліренсу клозапіну у курців, що призводить до зниження співвідношення C/D у 2,5 раза й потребує підвищення підтримувальних доз. Своєю чергою генетичний поліморфізм CYP1A2 не мав суттєвого впливу на кліренс. У межах іншого випробування у пацієнтів після припинення куріння спостерігалось підвищення рівня клозапіну в середньому на 71,9 % (Meyer, 2001). Метааналіз даних чотирьох досліджень ефективності клозапіну (196 учасників, із них 120 курців) показав необхідність ретельного регулювання дози клозапіну, коли пацієнти кидають курити або зменшують кількість викурених сигарет. З'ясувалося, що некурцям для досягнення еквівалентної концентрації клозапіну потрібні приблизно на 50 % нижчі дози, ніж курцям (Tsuda et al., 2014).

### Клінічні звіти про випадки припинення куріння під час терапії оланзапіном або клозапіном

Опубліковані звіти свідчать про випадки несприятливих клінічних наслідків після припинення куріння пацієнтами, які отримували оланзапін та клозапін. Деякі з них також вживали канабіс, але натепер немає свідчень про вплив канабісу на метаболізм CYP1A2 (Yamamoto et al., 2003).

У таблиці наведено дані про декілька клінічних випадків, що ілюструють зв'язок між припиненням куріння та зміною концентрацій клозапіну й оланзапіну в плазмі, а також пов'язані з ними результати. Коли пацієнти різко зменшували кількість викурюваних сигарет або припиняли курити, знижена активність CYP1A2 призводила до значного підвищення концентрацій цих препаратів у плазмі, що спричиняло розвиток низки побічних ефектів.

У клінічному випадку, описаному D.F. Zullino et al. (2002), 25-річний пацієнт з біполярним афективним розладом під час лікування оланзапіном зменшив кількість викурюваних сигарет із 40 до 10 на добу. Це призвело до екстрапірамідних симптомів та паркінсоноподібного синдрому, ймовірно, через підвищений рівень оланзапіну за відсутності достатнього метаболічного кліренсу. Аналогічно, в пацієнтів, які отримували клозапін і повністю припиняли курити, мали місце такі побічні ефекти, як седация, гіперсаливація та судоми, що пояснюється підвищенням концентрації клозапіну (Lowe, Ackman, 2010).

Отже, після припинення куріння часто потрібна корекція дози антипсихотика для усунення побічних ефектів. У кожному випадку зниження дози клозапіну або оланзапіну сприяло зникненню або значному зменшенню симптомів. Така кореляція між припиненням куріння та підвищенням рівня препарату підкреслює роль метаболічних шляхів у фармакокінетиці антипсихотиків, а також важливість персоналізованої корекції дози для контролю побічних ефектів.

### Клінічні наслідки відмови від куріння

Дискусії щодо високих рівнів препаратів, метаболічних коефіцієнтів та результатів з точки зору побічних реакцій

Таблиця. Дані звітів про клінічні випадки

Публікація	Діагноз (вік пацієнта, роки)	Анамнез куріння	Терапія антипсихотиком	Відмова від куріння або зміна його інтенсивності	Симптоми, спричинені відмовою / зміною інтенсивності куріння	Корекція дози	Результат
Zullino et al., 2002	Біполярний афективний розлад (25)	40 сигарет на добу впродовж кількох років	Оланзапін (30 мг/добу), сульфат літію (1980 мг/добу), вальпроат натрію (3500 мг/добу)	Зменшено з 40 до 10 сигарет на добу	Екстрапірамідні ефекти (акатизія, акінезія, брадифренія), паркінсоноподібний синдром (брадикінезія, сутулість, дрібні кроки, гіпомімія, ригідність за типом «зубчастого колеса»)	Дозу оланзапіну ↓ до 20 мг/добу (на 34 %)	Зменшення симптомів протягом наступного тижня
Zullino et al., 2002	Параноїдна шизофренія (37)	Куріння > 20 років, щоденне вживання канабісу	Клозапін (700 мг/добу)	Припинення куріння та вживання канабісу	Підвищене збудження, слухові галюцинації, параноїдальні ідеї, сплутаність свідомості	Дозу клозапіну ↓ до 500 мг/добу (на 30 %)	Психотичні симптоми зникли, протягом 2 тижнів відновилася концентрація клозапіну в плазмі
Lowe, Ackman, 2010	Параноїдна шизофренія (47)	Індекс пачок-років* 32	Клозапін (750 мг/добу)	Припинення куріння	Гіперсалівація, сильна втомлюваність, денна сонливість	Дозу клозапіну ↓ до 700 мг/добу, потім до 650 мг/добу	Незначне зниження седативного ефекту, решта симптомів без значущих змін
Brownlowe, Sola, 2008	Шизо-афективний розлад, уросепсис (64)	По 1 пачці на добу протягом тривалого періоду	Клозапін	Відмова від куріння із перемінним успіхом	Кумуляція клозапіну, міокардит	Приймання клозапіну припинене, пізніше він знову призначений, даних щодо дози немає	Ремісія психозу, при виписці концентрація клозапіну в плазмі 787 нг/мл
McCarthy, 1994	Шизофренія (25)	30 сигарет на добу	Клозапін (450 мг/добу), флуоксетин (20 мг/добу)	Припинення куріння	Міоклонус, напад із генералізованими тоніко-клонічними судомами	Дозу клозапіну ↓ до 350 мг/добу, припинено приймання всіх ліків на 3 доби, відновлене приймання клозапіну в дозі 300 мг/добу, додано флуоксетин у дозі 10 мг/добу	Міоклонус припинився, стан пацієнта стабільний, він не курить
Skogh et al., 1999	Шизофренія (38)	60 сигарет на добу	Клозапін (700 мг/добу)	Різне припинення куріння	Непритомність, відсутність пульсу, надмірне слиновиділення, судоми	Дозу клозапіну ↓ до 425 мг/добу (на 40 %)	Про інші зміни дозування не повідомлялося, концентрації клозапіну та десметилклозапіну залишалися стабільними

Примітка: \* Показник інтенсивності куріння, що розраховується як (кількість сигарет на добу × кількість років куріння) / 20.

Адаптовано за M. Ferhi et al. Personalized antipsychotic therapy based on smoking status: a review of olanzapine and clozapine // La Tunisie Medicale, 2025; 103 (12): 1747–1754

свідчать, що інтерпретація даних є складною. Необхідно враховувати численні індивідуальні фактори, як-от куріння, споживання кофеїну або супутнє лікування. Хоча вплив кофеїну на метаболізм із залученням ферментів системи CYP є суперечливим, за певними даними, його вживання може призвести до підвищення рівня клозапіну (Carrillo et al., 1998).

Зміна інтенсивності куріння є очікуваною, особливо до, під час та після стаціонарного лікування. Так, пацієнти із розладами шизофренічного спектра часто збільшують вживання тютюну, коли страждають від позитивних психотичних симптомів. Під час стаціонарного лікування інтенсивність куріння часто змінюється під впливом таких факторів, як госпіталізація до відділення, де пацієнти знаходяться під наглядом, або використання фізичного стримування (за медичними показаннями). До того ж у багатьох лікарнях куріння заборонене.

Відомо, що пацієнти із високою ймовірністю можуть відновити початкову інтенсивність куріння після перебування у стаціонарі, тому після виписки з лікарні також необхідно контролювати дозування ліків (Lawn, Pols, 2005).

Для осіб з очікуваною короткочасною госпіталізацією (із примусовим припиненням куріння) доцільний клінічний моніторинг побічних ефектів, потенційно спричинених підвищеною концентрацією клозапіну або оланзапіну в сироватці. Специфічні прояви, як-от гіперсалівація та седация при застосуванні клозапіну, а також екстрапірамідні симптоми, легко ідентифікувати (Haller, Binder, 1990). Однак із підвищенням концентрації цих препаратів у плазмі можуть бути пов'язані й такі реакції, як судоми, сплутаність свідомості, збудження, гіпотензія та/або тахікардія, що слід враховувати при диференціальній діагностиці.

Для пацієнтів із тривалим періодом госпіталізації ймовірність збільшення сироваткової концентрації, що призводить до побічних ефектів, є вищою. Може бути виправданим зниження базової рівня клозапіну в плазмі; слід також розглянути емпіричне зниження загальної добової дози на 30–40 %, що сприяє поверненню пацієнтів до функціонування перед припиненням приймання препарату приблизно через тиждень. Концентрація клозапіну в сироватці не має чіткої кореляції з ефективністю чи токсичністю, а є лише показником, що дозволяє скоригувати дозування для досягнення тієї концентрації, яка була до припинення лікування. При цьому рекомендовано провести психіатричне обстеження та звернутися за консультацією до фахівців.

В умовах амбулаторного лікування пацієнти можуть вирішити кинути курити або зменшити споживання тютюну. Це також може траплятися із госпіталізованими особами, яким дозволено курити, виходячи з приміщення. Беручи до уваги різницю в показниках успішності лікування за зменшення інтенсивності та припинення куріння, M. Ferhi et al. (2025) наголошують, що клінічний моніторинг і подальше спостереження з урахуванням статусу куріння, ймовірно, є доцільними протягом першого тижня терапії. Психіатр, який постійно спостерігає за пацієнтом, має розглянути можливість коригування дози препарату, чітко інформуючи про потенційну проблему. Стан пацієнтів, які приймають оланзапін або клозапін і намагаються кинути курити, слід ретельно оцінювати на наявність ознак токсичності.

## Фактори, що впливають на метаболізм оланзапіну та клозапіну

### Генетичний фон

На індукцію CYP1A2 впливає наявність алеля \*1F, що робить фермент більш індукцибельним. Цей процес включає шлях ліганд-залежного арильного вуглеводневого рецептора (AhR) та ядерного транслокатора AhR (ARNT). Заміна -163C>A в інтроні 1 алеля \*1F (регуляторному елементі гена) призводить до підвищеної активності ферменту. Як наслідок, вплив індукторів на метаболізм оланзапіну може залежати від генотипу пацієнтів; подібні результати отримані щодо інших препаратів, які метаболізуються CYP1A2, зокрема клозапіну та карбамазепіну (Huang et al., 2016).

### Стать

Вплив статі на ефективність і переносимість лікарських засобів, що метаболізуються CYP1A2, досі є предметом дискусій. У численних дослідженнях повідомлялося про нижчі показники активності CYP1A2 та вищі рівні клозапіну й оланзапіну в плазмі крові жінок (Huang et al., 2016). Причиною вищого співвідношення C/D у жінок може бути те, що CYP1A2 також метаболізує деякі жіночі статеві гормони (de Leon et al., 2005). До того ж повідомлялося, що у жінок, які лікуються оланзапіном, частіше спостерігаються запаморочення, але рідше — збільшення маси тіла порівняно із чоловіками (Cabaleiro et al., 2013).

В інших дослідженнях не було виявлено відмінностей в активності ферменту CYP1A2 або рівні оланзапіну та його ефектах у представників різних статей (Laika et al., 2010). Не спостерігалось очевидної різниці між чоловіками та жінками щодо користі чи побічних явищ препарату, хоча кліренс оланзапіну в жінок був на 30 % нижчим, ніж у чоловіків.

### Вік

Дані щодо впливу віку на активність CYP1A2 також суперечливі. Хоча в більшості випробувань не було виявлено значущих кореляцій, деякі дослідники повідомили про меншу активність CYP1A2 в осіб старшого віку (Dobrinas et al., 2011). Подібна розбіжність спостерігалася і при вивченні оланзапіну: деякі вчені відзначали відсутність впливу віку, тоді як інші описували вищі концентрації препарату в пацієнтів старшого віку (Patel et al., 2011). Дослідження I. Castberg et al. (2017) із залученням понад 3 тис. пацієнтів (найстаршому було 86 років) показало, що після 40 років скоригована дозозалежна концентрація оланзапіну збільшувалася на 1,7 % у чоловіків та на 1,3 % у жінок що п'ять років. M. Ferhi et al. (2025) зазначають, що дослідження впливу віку на концентрацію оланзапіну обмежені через невелику кількість пацієнтів віком понад 85 років. В осіб похилого віку активність ферменту CYP1A2 залишається збереженою, але перфузія органів (печінки й нирок) та кровообіг послаблюються, тому метаболізм і виведення оланзапіну можуть уповільнюватися. У пацієнтів похилого віку найімовірнішим механізмом підвищення рівня ліків за приймання скоригованих доз є зменшений печінковий кліренс, спричинений зниженням метаболічної функції печінки, її меншим об'ємом та/або уповільненням печінкового кровотоку (Castberg et al., 2017).

### Расова належність

Відомо, що активність CYP1A2 варіює залежно від расової належності. K.L. Bigos et al. (2008) повідомили, що оланзапін швидше виводиться з організму в афроамериканців, ніж у представників інших рас (європеїдів, азіатів та корінних американців). Також значна кількість генетичних поліморфізмів впливає на розподіл оланзапіну та клозапіну.

### Супутня фармакотерапія

Повідомлялося, що деякі препарати, як-от флуоксетин і флувоксамін, підвищують концентрацію оланзапіну та/або клозапіну в крові шляхом пригнічення CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 та/або УДФ-глюкуронілтрансферази 1A4 (Haslemo et al., 2011). Крім того, карбамазепін, фенобарбітал та триміпрамін знижують рівень оланзапіну та/або клозапіну в крові шляхом індукції CYP1A2 або CYP3A4 (Theisen et al., 2006; Diaz et al., 2008).

### Висновки

Куріння впливає на метаболізм оланзапіну та клозапіну через індукцію ферменту CYP1A2, що потребує індивідуального підбору дози. Відмова від куріння може різко підвищити концентрацію препарату, що без ретельного моніторингу пов'язано із ризиком токсичності. Генетичні фактори, вік, стать та супутнє застосування ліків ускладнюють рішення щодо корекції дозування. Клініцисти повинні застосовувати індивідуальні стратегії визначення дози на основі статусу куріння та метаболічного профілю пацієнта. Метою майбутніх досліджень має бути встановлення чітких рекомендацій щодо дозування для поліпшення ефективності та безпеки терапії антипсихотичними засобами у курців та осіб, які відмовляються від куріння.

Підготувала **Наталія Купко**

# ПОВЕРНЕННЯ ДО РЕАЛЬНОСТІ

- ✓ **Комплаєнс для пацієнта** завдяки швидкому всмоктуванню<sup>2, 3</sup>
- ✓ **Можливість застосовувати ОДТ** сублінгвально (при проблемах з ковтанням)<sup>4</sup>
- ✓ **Кращий метаболічний профіль:**<sup>2, 5</sup>
  - Нижче збільшення ваги
  - Втрата ваги при переході з СOT на ОДТ (на вищих дозах втрата ваги більша)

## Ви обираєте **ОЛАНЗАПІН!**

- ✓ Шизофренія
- ✓ Маніакальний епізод

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

- ✓ Профілактика рецидивів при біполярному розладі



Дози знаходяться в межах 5–20 мг/день, як зазначено в короткій характеристиці продукту країни Європейського Союзу і етикетці FDA<sup>6</sup>

**Золафрен**  
оланзапін

**Золафрен**  
оланзапін ОДТ

**З АПЕЛЬСИНОВИМ СМАКОМ<sup>1</sup>**



**СOT таб.**  
5 мг № 30,  
10 мг № 30



**ОДТ таб.**  
10 мг № 28,  
20 мг № 28

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

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

UA-ZOL-002-AM-0225-P

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

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

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