32. Beauté J, Kramarz P. Public health surveillance in countries hosting displaced people from Ukraine. Euro Surveill. 2022 Jun;27(22):2200430. doi: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200430

33. Su Z, McDonnell D, Cheshmehzangi A, Ahmad J, Šegalo S, Pereira da Veiga C, et al. Public health crises and Ukrainian refugees. Brain Behav Immun. 2022 Jul;103:243-5. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.05.004

34. Jain N, Prasad S, Bordeniuc A, Tanasov A, Shirinskaya AV, Béla B, et al. European Countries Step-up Humanitarian and Medical Assistance to Ukraine as the Conflict Continues. J Prim Care Community Health. 2022 Jan-Dec;13:21501319221095358. doi: https://doi.org/10.1177/21501319221095358

35. Dziedzic A, Riad A, Tanasiewicz M, Attia S. The increasing population movements in the 21st century: A call for the E-register of health-related data integrating health care systems in Europe. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):13720. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph192113720

36. Scott R, Forde E, Wedderburn C. Refugee, migrant and asylum seekers' experience of accessing and receiving primary healthcare in a UK City of Sanctuary. J Immigr Minor Health. 2022;24(1):304-7. doi: https://doi.org/10.1007/s10903-021-01227-2

37. Van Hemelrijck M, Fox L, Beyer K, Fedaraviciute E, George G, Hadi H, et al. Cancer care for Ukrainian refugees: Strategic impact assessments in the early days of the conflict. J Cancer Policy. 2022;34(100370):100370. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2022.100370

38. Wareńczak-Florczak Ż, Urbański B. What challenges does the humanitarian crisis and large number of refugees from Ukraine pose for Polish oncology? Rep Pract Oncol Radiother. 2022;27(3):566-70. doi: https://doi.org/10.5603/RPOR.a2022.0051

39. Schwartz L, Nakonechna M, Campbell G, Brunner D, Stadler C, Schmid M, et al. Addressing the mental health needs and burdens of children fleeing war: a field update from ongoing mental health and psychosocial support efforts at the Ukrainian border. Eur J Psychotraumatol. 2022;13(2):2101759. doi: https://doi.org/10.1080/20008198.2022.2101759

40. Javanbakht A. Addressing war trauma in Ukrainian refugees before it is too late. Eur J Psychotraumatol. 2022;13(2):2104009. doi: https://doi.org/10.1080/20008066.2022.2104009

41. Cojocaru E, Cojocaru C, Cojocaru E, Oancea CI. Health risks during Ukrainian humanitarian crisis. Risk Manag Healthc Policy. 2022;15:1775-81. doi: https://doi.org/10.2147/RMHP.S375021

Стаття надійшла до редакції 21.11.2023;
затверджена до публікації 30.01.2024

УДК 616.895.8-085.844:615.21 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300499

О.О. Хаустова [*], ***А.Е. Асанова,*** ***Н.О. Дзеружинська,*** ***М.М. Матяш***

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО ПІДБОРУ АНТИПСИХОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
бульв. Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
Bogomolets National Medical University
Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine
[*]*e-mail: 7974247@gmail.com*

Цитування: Медичні перспективи. 2024. Т. 29, № 1. С. 43-52
Cited: Medicni perspektivi. 2024;29(1):43-52

Ключові слова: *шизофренія, первинний психотичний епізод, лікування, персоналізований підхід, антипсихотики, оланзапін, ородисперсна форма*
Key words: *schizophrenia, primary psychotic episode, treatment, personalized approach, antipsychotics, olanzapine, orodispersible form*

Реферат. Особливості персоналізованого підбору антипсихотичних препаратів для лікування шизофренії. Хаустова О.О., Асанова А.Е., Дзеружинська Н.О., Матяш М.М. *Визначення оптимального антипсихотика, його ефективної дози, тривалості терапії, форми та шляху введення препарату відіграють ключову роль у лікуванні шизофренії. Окрім цього, особлива увага має бути приділена ефективності використання різних форм нейролептиків/антипсихотиків, зокрема ородисперсній формі на прикладі оланзапіну. З метою вивчення особливостей персоналізованого підходу у використанні антипсихотичних препаратів для досягнення більш ефективних результатів у лікуванні шизофренії було проведено контент-аналіз з використанням україномовних й англомовних публікацій за останні 15 років. Пошук проводився за базами даних PubMed, CrossRef. Важливим висновком є те, що оптимальна терапевтична формула або препарат повинні бути вибрані індивідуально, з урахуванням клінічного стану конкретного пацієнта, однак найважливішим фактором у досягненні успішних результатів є індивідуально підібрана форма та доза антипсихотика. Окрім психічного стану пацієнта, на вибір антипсихотичної терапії впливають спектр побічних ефектів, індивідуальна чутливість до активної речовини, фармакологічний анамнез, економічні фактори тощо. Ще більшою мірою це стосується пацієнтів з недостатньою прихильністю до лікування, яка часто може виникати через побічні ефекти препаратів. У цьому випадку важливим буде правильний вибір як активної речовини, так і відповідного шляху введення. Персоналізований підбір антипсихотичних препаратів полягає, зокрема, і в динамічному спостереженні за змінами в клінічному стані пацієнта, що дозволяє вчасно діагностувати побічні ефекти препаратів, скорегувати дозування або змінити шлях уведення препарату. Ці заходи дозволяють досягти збільшення прихильності пацієнта до лікування і покращити його якість життя, пов'язану зі здоров'ям.*

Abstract. Peculiarities of personalized selection of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment. Khaustova O.O., Asanova A.E., Dzeruzhynska N.O., Matiash M.M. *Determining the optimal antipsychotic drugs, its effective dose, duration of therapy, form, and route of administration play a key role in the treatment of schizophrenia. In addition, special attention should be paid to the effectiveness of using different forms of antipsychotic drugs, in particular, the orally disintegrating form as exemplified by olanzapine. To study the peculiarities of a personalized approach in the use of antipsychotic drugs to achieve more effective results in treating schizophrenia, a content analysis was conducted using Ukrainian and English-language publications for the past 15 years. The search was conducted using the PubMed and CrossRef databases. An important conclusion is that the optimal therapeutic formula or drug should be selected individually, considering the specific patient's clinical condition. However, the most important factor in achieving successful results is the individually selected form and dose of the antipsychotic drugs. In addition to the patient's mental state, the choice of antipsychotic therapy is influenced by the spectrum of side effects, individual sensitivity to the active substance, pharmacological history, economic factors, etc. This is especially true for patients with insufficient adherence to treatment, which can often arise due to the side effects of drugs. In this case, it is important to correctly select both the active substance and the appropriate route of administration. Personalized selection of antipsychotic drugs also involves dynamic monitoring of changes in the patient's clinical condition, allowing for timely diagnosis of drug side effects, dose adjustments, or changes in the route of administration. These measures help increase patient adherence to treatment and improve their health-related quality of life.*

Шизофренія – це хронічний розлад з прогресивним та рецидивним перебігом, який негативно впливає на емоційне, когнітивне, соціальне функціонування пацієнта. З кожним загостренням шизофренія стає обтяжливою не тільки для пацієнта, але і для родини пацієнта, яка змушена його доглядати, також небезпечним стає порушення функціонування пацієнта, збільшення частоти госпіталізацій та витрат на лікування [1, 2]. Поширеність шизофренії протягом життя становить приблизно 0,7% [3], при цьому вона входить до 20 основних причин інвалідності в усьому світі [4].

Крім того, загострення шизофренії часто пов'язане з розвитком резистентності до лікування, навіть у пацієнтів, які раніше відповідали на терапію [5].

Нейролептики/антипсихотики (АП) є основою лікування шизофренії на всіх стадіях захворювання, як під час загострення, так і під час ремісії.

Проте існує клінічна неоднорідність у тому, як пацієнти реагують на АП на різних стадіях захворювання. Відповідно існує певна незадоволеність загальними результатами терапії, тому продовжується пошук нових формул з новими механізмами дії, змінюються фармакологічні форми для застосування препаратів (таблетовані, ін'єкційні, розчинні, ородисперсні тощо), удосконалюються підходи як до монотерапії, так і комбінованої терапії.

Безперервне та тривале лікування АП має важливе значення для запобігання рецидивам, частим госпіталізаціям та протидії подальшій інвалідизації пацієнта, що є основою ефективного лікування шизофренії [6].

Персоналізований підхід та спільне ухвалення рішень також допомагає надавати максимально ефективну допомогу та приділяти більше уваги під час курації хворих на шизофренію та вибирати оптимальну терапевтичну

На умовах ліцензії CC BY 4.0

тактику. Крім того, професійна комунікація з пацієнтом має важливе значення для індивідуального терапевтичного процесу й покращує не лише результат, але й сприяє підвищенню прихильності пацієнта до лікування [7].

Установлено, що припинення прийому підтримувального лікування АП навіть через 5 років постійного прийому збільшує ризик рецидивів, що свідчить про переваги тривалого лікування АП, незважаючи на можливу появу побічних ефектів [8], а персоналізований підхід до регуляції дозувань АП мінімізує такі ефекти [9].

Не менш важливим аспектом у лікуванні шизофренії є ранній початок прийому АП, оскільки збільшення тривалості нелікованого психозу призводить до порушення функціонування, погіршення віддалених клінічних наслідків та якості життя [10]. З іншого боку, вчасне призначення нейролептичної терапії та безперервний прийом на ранніх стадіях хвороби може покращити можливі віддалені наслідки хвороби [11].

Мета дослідження полягає в проведенні аналізу та узагальненні даних наукової літератури з проблеми персоналізованого підбору АП у пацієнтів з шизофренією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Огляд літератури базується на аналізі цифрових публікацій, знайдених у результаті літературного пошуку на ресурсах PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), CrossRef (https://crossref.org/). Глибина пошуку охоплює період з 2008 до 2023 року. Автори побудували рівняння пошуку англійською мовою, використовуючи терміни, знайдені в MESH. Вони були створені за допомогою ключових з'єднувачів, які діють як логічні оператори. Використовувалися І/АБО/НЕ та такі символи, як « » та (). Основними термінами пошуку були: «schizophrenia», «primary psychotic episode», «antipsychotics», які поєднували з «personalized approach». Первинно було виділено 1029 джерел. Застосовуючи бібліографічний та аналітичний методи, залишилось в остаточному результаті 64 документи, що включали доказові рандомізовані дослідження, систематичні огляди, когортні дослідження та інші наукові джерела. У результаті систематизації відібраної інформації було відібрано 45 найбільш релевантних джерел. Цей відбір здійснювався за допомогою бібліографічного та аналітичного методів дослідження. Дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Існують різноманітні підходи до лікування шизофренії, однак використання АП є першою лінією терапії. Лікування як хронічних, так і гострих станів потребує постійного контролю зі сторони клініциста й підтримки прихильності пацієнта до терапії, тому важливо розглядати нестандартні підходи, і, безумовно, одним з таких підходів може бути персоналізований підхід.

Вибір АП першої лінії базується на призначенні лікарського засобу з найбільш сприятливим неврологічним профілем безпеки, для мінімізації екстрапірамідних симптомів, які можуть поставити під загрозу початок лікування [12]. За даними досліджень, АП другого покоління мають сприятливий вплив на когнітивні функції, а не тільки на позитивні та негативні симптоми шизофренії [13]. Сучасні АП є ефективними в лікуванні шизофренії, але між АП існують незначні відмінності в ефективності щодо основних симптомів, але відмінності в побічних ефектах більш виражені, що дозволяє лікарям збалансувати ризики та переваги ліків [14].

Важливо, щоб з першого епізоду терапія була персоналізованою, з урахуванням усіх особливостей пацієнта. Крім того, при виборі препарату необхідно керуватися як профілем безпеки, так і його ефективністю відповідно до клінічної картини. З точки зору безпеки та побічних явищ, арипіпразол характеризується вищим ризиком збудження, тривоги, безсоння та акатизії на початку лікування, амісульприд підвищує ризик аменореї/галактореї через гіперпролактинемію, а також має дозозалежні екстрапірамідні ефекти, рисперидон викликає дозозалежні екстрапірамідні розлади, кветіапін має антихолінергічні ефекти [15]. Хоча критерієм вибору препарату залишається профіль безпеки, усі АП мають потенційно різні фармакодинамічні особливості.

Персоналізований підбір АП має стати новим стандартом терапії. Визначення оптимального АП, ефективної дози, тривалості терапії, а також форми та шляху введення препарату має велике клінічне значення на будь-якому етапі терапії шизофренії. Наприклад, у фазі підтримувальної терапії слід брати до уваги вплив АП на негативні симптоми, оскільки пацієнти часто продовжують лікування, що було отримане в гострій фазі. Метааналіз 40 рандомізованих клінічних досліджень, що включали загалом 15 689 пацієнтів [16], надав дані щодо 95% добових ефективних доз АП при загостренні шизофренії, що відрізнялися для негативних і позитивних симптомів (табл. 1).

Монотерапія є золотим стандартом та найбільш рекомендованою й безпечною формою лікування з точки зору безпеки та прихильності пацієнта до терапії. Проте шизофренія – це хронічний розлад, який нерідко потребує зміни АП, а

еквіваленти оланзапіну допомагають психіатру визначити приблизну еквівалентну дозу в таких випадках (табл. 2).

Довготривалий прийом АП призводить до гіперсенсибілізації до дофаміну і в подальшому до припинення терапії. Дослідження АП на тваринах показали, що використання блокаторів D2-дофамінових рецепторів може індукувати постсинаптичну регуляцію D2-рецепторів, роблячи дофамінову систему ще більш чутливою до активності дофаміну, та зменшує реакцією на АП. Це може викликати толерантність до антипсихотичних засобів та створити потребу в прийомі більш високих доз. Точно не відомо, як швидко може розвинутися гіперчутливість, іноді це тижні, іноді – місяці. Також гіперчутливість до дофаміну передбачає необхідність поступово знижувати дози АП, щоб дати дофаміновій системі час адаптуватися до нижчих доз. З цієї точки зору дозування АП треба регулювати, щоб запобігти розвитку гіперчутливості.

Таблиця 1

Добові ефективні дози АП при загостренні шизофренії (модиф. M Sabe et al. [16])

Активна речовина	Дозування для впливу на негативні симптоми	Дозування для впливу на позитивні симптоми
Азенапін*	**7,61 мг**	**5,66 мг**
Амісульприд	**481 мг**	**690,6 мг**
Арипіпразол	**11,9 мг**	**11 мг**
Брекспіпразол	**2,1 мг**	**4 мг**
Галоперидол	**6,34 мг**	**7,36 мг**
Зипразидон*	**71,6 мг**	**152,6 мг**
Карипразин	**4 мг**	**6,51 мг**
Кветіапін миттєвого вивільнення	**264,2 мг**	**316,5 мг**
Кветіапін пролонгованої дії	**774 мг**	**707,2 мг**
Луразидон*	**58,2 мг**	**86,3 мг**
Оланзапін	**15,5 мг**	**9,52 мг**
Оланзапін тривалої дії, ін'єкції*	**15,7 мг**	**13,5 мг**
Паліперидон тривалої дії, ін'єкції*	**7,5 мг**	**5,9 мг**
Паліперидон*	**7,2 мг**	**7 мг**
Рисперидон	**7,5 мг**	**7,7 мг**
Рисперидон тривалої дії, ін'єкції*	**5,13 мг**	**6,7 мг**
Сертиндол	**13,5 мг**	**16,3 мг**

Примітка. * – речовини не зареєстровані в Україні станом на 01.01.2024.

Кількісні результати метааналізу показали, що зменшення дози АП може підвищувати ризик рецидиву, але покращує когнітивні функції. У свою чергу, зниження дози АП, яка залишалася вище мінімальної ефективної дози, не підвищувало ризик рецидиву порівняно з підтримуваною дозою [19].

Треба бути уважними при призначенні високих доз АП літнім людям, ураховуючи вікове зниження функціонування дофамінергічної системи (доступність дофамінових рецепторів зменшується приблизно на 10% за десятиліття). Зменшення кількості призначених препаратів у літніх пацієнтів не збільшує негативні ризики для здоров'я і може

На умовах ліцензії CC BY 4.0

призводити до зниження смертності та покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [20].

У деяких випадках призначення більш низьких доз може сприяти збільшенню прихильності до лікування, роблячи препарат більш доступним за ціною. Також відомо, що висока прихильність до терапії зменшує хроніфікацію хвороб, зменшує частоту загострень і, відповідно, веде до зниження загальних витрат на охорону здоров'я. Однак більша тривалість захворювання є також фактором, потенційно пов'язаним з лікуванням малими дозами АП.

Таблиця 2

Еквівалентні дози антипсихотика (на основі оланзапіну) [17, 18]

Активна речовина	Клінічно еквівалентна доза (мг/день)	Коефіцієнт еквівалентності	
		з оланзапіном	з хлорпромазином
Азенапін	**20**	**1**	**30**
Арипіпразол	**30**	**0,67**	**20**
Брекспіпразол	**4**	**5**	**150**
Галоперидол	**10**	**2**	**60**
Зипразидон	**160**	**0,13**	**3,75**
Ілоперидон	**20**	**1**	**30**
Карипразин	**6**	**3,33**	**100**
Кветіапін	**750**	**0,03**	**0,8**
Луразидон	**120**	**0,17**	**5**
Оланзапін	**20**	**1**	**30**
Паліперидон	**12**	**1,67**	**50**
Рисперидон	**6 мг**	**3,33**	**100**
Сертиндол	**20**	**1**	**30**

Через деякий час після початку лікування спостерігається достатньо висока частка резистентності до АП (приблизно 30% пацієнтів із шизофренією). Під резистентністю ми розуміємо збереження позитивних симптомів після двох спроб лікування АП в адекватних терапевтичних дозах та достатньою тривалістю. Резистентність може виникнути на початку терапії первинного епізоду або пізніше. Існує кілька гіпотез для пояснення цього факту, включаючи залученість дофамінергічної, глутаматергічної або серотонінергічної систем, а також запалення та оксидативний стрес. Резистентність, як правило, пов'язана з дисрегуляцією кількох нейромедіаторних систем, а не з однією.

Наразі важко також передбачити ризик розвитку резистентності пацієнта до антипсихотичних засобів. Тим не менш, декілька досліджень мали на меті охарактеризувати прогностичні фактори розвитку резистентності та виявили певні групи ризику: молодий вік, соціальна дезінтеграція до початку захворювання, проживання за межами міст і зловживання наркотиками [21]. Тому пацієнти з такими соціально-демографічними характеристиками мають вищий ризик розвитку резистентності й

потребують ретельного клінічного спостереження. Ще одним фактором розвитку резистентності може стати використання клозапіну. На жаль, можливі фактори генетичного ризику розвитку резистентності, за браком достатньої кількості даних, потребують дослідження, але в майбутньому виявлення таких факторів сприятиме персоналізованому підбору терапії та запобіганню резистентності до АП. Клозапін залишається найефективнішим засобом лікування резистентної шизофренії, і це було підтверджено численними рандомізованими дослідженнями та мета-аналізами [22].

Більшість побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням антипсихотичними препаратами, дозозалежні та з'являються з підвищенням доз АП (найчастіші: екстрапірамідні симптоми, седація, запор, гіпотензія, подовження інтервалу QTc і раптова серцева смерть) [23].

Застосування високих доз АП доцільне лише у виняткових випадках, крім того, слід бути обережним, якщо використовуються одночасно декілька антипсихотичних засобів, щоб переконатися, що еквівалент комбінованої дози не перевищує максимально дозволеної дози. Для всіх тих, хто отримує високі дози антипсихотичних препаратів, важливо регулярно контролювати можливі метаболічні порушення та ознаки змін ЕКГ, особливо подовження інтервалу QTc [24, 25].

Комбіноване антипсихотичне лікування (тобто два або більше різних антипсихотичних препаратів), яке також відоме як антипсихотична поліпрагмазія/поліфармація, є поширеним явищем (поширеність поліпрагмазії коливається від 6,8 до 57,5%) [26].

На жаль, часто немає достатнього фармакологічного обґрунтування для призначення комбінації АП. Крім того, комбінування АП може призвести до високої загальної дози та збільшення побічних ефектів разом із підвищеним ризиком взаємодії між лікарськими засобами, а також до зниження прихильності пацієнта до призначеної схеми лікування. Немає чітких доказів на підтримку конкретних комбінацій АП, і найкраще залишити використання комбінованого лікування для тих, у кого є задокументована відсутність відповіді на монотерапію АП. Якщо клініцисти вирішують використовувати комбінації з декількох АП, вони повинні керуватися фармакодинамічними профілями комбінованих АП бажано з різними рецепторними профілями.

Переваги та недоліки різних форм антипсихотичних препаратів.

Існує декілька лікарських форм АП, які можуть використовуватись у терапії шизофренії.

1. Рідкі АП.

Представники: пероральні розчини рисперидону та амісульприду.

Основні переваги:

- використовуються пацієнтами за відсутності комплаєнсу до терапії;
- за наявності проблем з ковтанням таблетованих форм;
- легко дозувати.

2. Пероральні АП з осмотично контрольованим вивільненням. *Представники:* кветіапін, арипіпразол та паліперидон.

Основні переваги:

- більш м'яка, пролонгована дія препарату.

В Україні широко застосовується саме кветіапін XR у дозах 150 мг та 300 мг зі щодобовим прийомом [24]. Інші АП ще не набули достатнього клінічного досвіду в нашій країні. Так, у дослідженнях було доведено, що паліперидон пролонгованої дії (паліперидон ER) у добових дозах від 3 до 12 мг виявився ефективним при лікуванні пацієнтів з шизофренією, демонструючи значне покращення загальної оцінки PANSS [27].

3. АП для внутрішньом'язового введення короткотривалої дії.

Представники: зипразидон та оланзапін, що випускаються у формах короткотривалої дії для внутрішньом'язового введення.

Основні переваги:

- більш швидкий ефект;
- ефективний у станах психомоторного збудження та агресії.

Швидкий ефект цього методу введення робить його особливо корисним для лікування гострих психотичних епізодів, під час яких пацієнти збуджені, коли необхідно швидко позбутися симптомів агресії.

Пікові концентрації зипразидону та оланзапіну в плазмі крові досягаються через 30-45 хвилин для зипразидону та 15-30 хвилин для оланзапіну, порівняно з приблизно 8 годинами для зипразидону та 3-6 годинами для оланзапіну після перорального прийому [28,29].

4. Ін'єкційні депо-АП:

Представники: ін'єкційні форми тривалої дії рисперидону та паліперидону, арипіпразолу та оланзапіну.

Основні переваги:

- частіше використовуються пацієнтами при відсутності комплаєнсу до терапії, у тому числі до таблетованих форм АП.

АП другого покоління тривалої дії відзначаються доброю ефективністю та переносимістю, що призводить до високого комплаєнсу та

На умовах ліцензії CC BY 4.0

продовження лікування в пацієнтів з неафективними психозами [30].

5. Швидкорозчинні АП.

Представники: ородисперсна форма оланзапіну.

Основні переваги:

- позитивно впливає на прихильність до терапії;
- дозволяє швидше спостерігати терапевтичний ефект;
- ефективний у стані психомоторного збудження.

Дослідження, проведені щодо вивчення ефективності використання ородисперсної форми оланзапіну, свідчать про доцільність його використання в пацієнтів, хворих на шизофренію. У порівняльному дослідженні ефективності оланзапіну в таблетках, вкритих оболонкою, та препарату, що диспергується в ротовій порожнині, серед амбулаторних пацієнтів, хворих на шизофренію та БАР, тривалістю один рік, було зазначене суттєве покращення у функціонуванні та самопочутті пацієнтів та незначне покращення в терапевтичному альянсі та комплаєнсі [31].

У дослідженнях зауважувалось, що саме ородисперсна форма оланзапіну добре підходить пацієнтам, які важко піддаються лікуванню через недотримання режиму лікування, що в підсумку може покращувати прихильність пацієнта до терапії та зменшувати тягар догляду для персоналу та родичів [32]. Порівнюючи ефективність клозапіну та оланзапіну, було виявило схожі результати при підтримувальному лікуванні шизофренії; навіть у дослідженнях, орієнтованих на пацієнтів, резистентних до лікування, визначено однакову ефективність [33].

Як засіб першої лінії лікування шизофренії ородисперсний оланзапін є економічно ефективним порівняно як зі звичайним оланзапіном, так і з арипіпразолом [34,35].

Більшість психічних розладів, і шизофренія зокрема, має хронічний перебіг, у зв'язку з чим актуальною є проблема дотримання адекватного за тривалістю курсу лікування. Недостатній комплаєнс пацієнта до лікування може не тільки посилити симптоми, але й призвести до рецидиву та госпіталізації [5,36]. Наприклад, у пацієнтів з першим епізодом психозу недотримання режиму терапії було визначено як найсильніший єдиний провісник рецидиву [37].

Інше дослідження показало, що пацієнти, які не дотримувалися призначеного режиму терапії, мали у 2,5 рази більшу ймовірність рецидиву протягом року після виписки, ніж пацієнти, що ретельно приймали призначене лікування [38]. Також були знайдені відмінності при порівнянні пацієнтів, у яких не було перерв у медикаментозній терапії, та пацієнтів з перервами терапії понад один місяць протягом одного року. Пацієнти, що переривали терапію, мали майже чотириразовий ризик госпіталізації, навіть перерва в 1–10 днів уже подвоювала ризик госпіталізації [39].

Аналіз, проведений європейськими дослідниками [32], виявив, що пацієнти з тяжчим ступенем захворювання на початковому етапі мали менший ризик припинення лікування ородисперсним оланзапіном ($p<0,001$). Автори дійшли висновку, що пацієнти з шизофренією або БАР, які отримували лікування ородисперсним оланзапіном, мали меншу ймовірність госпіталізації або рецидиву порівняно з пацієнтами, які приймали стандартні пероральні таблетки, вкриті оболонкою [32].

Перші дослідження впливу ородисперсного оланзапіну показали відсутність впливу на набір ваги здоровими добровольцями [40].

На жаль, інформація про потенційно меншу спроможність ородисперсної форми оланзапіну до спричинення метаболічних порушень, зокрема збільшення ваги пацієнтів, не знайшла підтвердження у 12-місячному багатоцентровому рандомізованому дослідженні [41]. У подальшому було з'ясовано, що оланзапін діє на мускаринові рецептори 3 типу в ділянках мозку, які контролюють споживання їжі та секрецію інсуліну. Блокада М3-рецепторів оланзапіном у головному мозку може інгібувати ацетилхоліновий шлях секреції інсуліну, що впливає на модуляцію інсуліну, греліну та холецистокініну через блукальний нерв та забезпечує схильність до збільшення ваги [42].

Ураховуючи, що, крім фактичної лікарської резистентності, існує псевдорезистентність, що характеризується відсутністю ефективності лікування не внаслідок відсутності реакції на препарат, а через нерегулярність лікування, зменшення дози або відмову від прийому препарату самим пацієнтом [43], у багатьох клінічних ситуаціях, коли очікувані ефекти терапії не спостерігаються, доцільно змінити форму препарату зі стандартних таблеток на форму, розчинну в порожнині рота, з метою перевірки, чи не є причиною недостатня співпраця пацієнта в лікуванні [44].

Можна припустити, що для пацієнта ородисперсні форми є набагато зручнішими формами прийому порівняно зі стандартними таблетованими формами або оральними розчинами [55].

Крім цього, було встановлено [32], що пацієнти, які приймали ородисперсний оланзапін, мали значно (64,5% і 63,2% відповідно) нижчі шанси на госпіталізацію (OR =0,355; 95%

CI =0,13–0,974) і рецидив (OR =0,368; 95% CI =0,183–0,739) відповідно.

Швидкорозчинні форми АП, зокрема ородисперсний оланзапін, може бути певною альтернативою внутрішньом'язовим ін'єкціям та може використовуватися, наприклад, у випадках, коли пацієнт виявляє низький рівень комплаєнтності при лікуванні гострої фази шизофренії, коли пацієнт має труднощі з ковтанням або травленням, а також у ряді інших клінічних ситуацій, оскільки ліофілізовані таблетки оланзапіну повністю розчиняються за 4 сек у ротовій порожнині [45].

Ефективне лікування шизофренії вимагає комплексного підходу, у якому вибір АП відіграє ключову роль. Препарати першої лінії АП вибираються на основі їхнього безпечного неврологічного профілю, з урахуванням ризику екстрапірамідних симптомів та інших побічних ефектів для конкретного пацієнта [7,9,15]. Важливим також є тривалість терапії та її форма. Хоча стабільна монотерапія є стандартом лікування з точки зору безпеки та прихильності пацієнта, зміна препарату з урахуванням еквівалентних доз може бути необхідною для деяких пацієнтів [17, 18]. Можливою альтернативою, особливо з урахуванням побічних ефектів, які виникли, є зниження доз АП чи відхід від поліпрагмазії [19, 20, 26].

У випадку виникнення резистентності до АП-терапії розглядаються зміна доз препаратів або використання клозапіну [22, 24]. Новою альтернативою може бути використання ородисперсних форм АП, зокрема оланзапіну, яке виявилося ефективним. Дослідження показали значне полегшення у функціонуванні та самопочутті пацієнтів, що сприяє кращій прихильності до лікування та зменшує тягар догляду для персоналу та родичів [31, 32]. Порівняння з іншими лікарськими засобами, зокрема з клозапіном, також підтверджує його ефективність, зокрема економічну, навіть серед пацієнтів, резистентних до лікування [33, 35]. Стосовно можливого впливу на збільшення ваги, дослідження показали суперечливі результати, проте деякі механізми дії препарату на апетит та метаболізм вказують на потенційну здатність збільшувати вагу [40, 42]. Упровадження ородисперсного оланзапіну в індивідуалізованому підборі АП є значним кроком у поліпшенні якості життя та лікування пацієнтів із шизофренією, проте потребує уважного моніторингу та індивідуалізованого підходу до кожного випадку. Ородисперсна форма особливо підходить для пацієнтів, які мають труднощі з дотриманням режиму лікування, що може знизити ризик госпіталізації та рецидивів, оскільки запропонована форма є більш зручною для використання [43, 44].

ВИСНОВКИ

1. Індивідуалізований підбір антипсихотиків має потенціал стати новим стандартом у лікуванні. Визначення найбільш ефективного антипсихотичного препарату, оптимальної дози, тривалості лікування, а також форми та способу введення препарату має велике значення на будь-якому етапі терапії шизофренії. Особливо слід враховувати вплив антипсихотиків на негативні симптоми.
2. Обираючи форму антипсихотиків, важливо враховувати потреби й умови кожного пацієнта, а також можливість виникнення побічних ефектів та забезпечення дотримання режиму прийому препарату, оскільки відмова від прийому препаратів навіть на короткий термін призводить до збільшення ризику загострення симптоматики.
3. Швидкорозчинні або ородисперсні таблетки можуть бути вибором для пацієнтів з проблемами з ковтанням або травленням, що полегшує прийом. Окрім цього, ці форми швидше починають діяти порівняно з традиційними таблетками. Таким чином, ородисперсний оланзапін є оптимальною формою вибору для пацієнтів, яким показаний прийом оланзапіну.

Внески авторів:

Хаустова О.О. – концептуалізація, методологія, написання – рецензування та редагування, адміністрування проєкту;

Асанова А.Е. – методологія, ресурси, курація даних, дослідження, написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування;

Дзеружинська Н.О. – дослідження, написання – рецензування та редагування;

Матяш М.М. – написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Zhai J, Guo X, Chen M, Zhao J, Su Z. An investigation of economic costs of schizophrenia in two areas of China. Int J Ment Health Syst. 2013;7:26. doi: https://doi.org/10.1186/1752-4458-7-26

2. Wang L, Shi F, Guan X, Xu H, Liu J, Li H. A Systematic Review of Methods and Study Quality of Economic Evaluations for the Treatment of

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Schizophrenia. Front Public Health. 2021;9:689123. doi: https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.689123

3. Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis. Neuropsychopharmacology. 2020;45:622-31.
doi: https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3

4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry. 2022;9:137-50.
doi: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3

5. Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment Resistant Schizophrenia: Clinical, Biological, and Therapeutic Perspectives. Neurobiol Dis. 2019;131:104257.
doi: https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016

6. Fond G, Falissard B, Nuss P, Collin C, Duret S, Rabbani M, et al. How can we improve the care of patients with schizophrenia in the real-world? A population-based cohort study of 456,003 patients. Mol Psychiatry. 2023 Jul 21:1-9. doi: https://doi.org/10.1038/s41380-023-02154-4

7. Asanova A, Khaustova O. Typical difficult situations in doctor-patient interactions. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2018;3:e0303125. doi: https://doi.org/10.26766/pmgp.v3i3.125

8. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2018;175:765-73.
doi: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091001

9. Asanova A. Personalized approach in the treatment of mental disorders: Long-term prospects for the use of low doses of psychotropic drugs. PMGP [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2023 Dec 3];5(2). Available from: https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/239

10. Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M, Madsen T. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. World Psychiatry. 2023;22:424-32. doi: https://doi.org/10.1002/wps.21121

11. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. AJP 2017;174:840-9.
doi: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16091016

12. Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2019;33:549-66.
doi: https://doi.org/10.1007/s40263-019-00625-3

13. de Filippis R, Staltari FA, Aloi M, Carbone EA, Rania M, Destefano L, et al. Effectiveness of SGA-LAIs on Clinical, Cognitive, and Social Domains in Schizophrenia: Results from a Prospective Naturalistic Study. Brain Sci. 2023;13:577.
doi: https://doi.org/10.3390/brainsci13040577

14. Sherzad Qadir Z, Ball PA, Morrissey H. Efficacy and Tolerance of Antipsychotics Used for the Treatment of Patients Newly Diagnosed with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmacy (Basel). 2023;11:175. doi: https://doi.org/10.3390/pharmacy11060175

15. Moncrieff J, Gupta S, Horowitz MA. Barriers to stopping neuroleptic (antipsychotic) treatment in people with schizophrenia, psychosis or bipolar disorder. Ther Adv Psychopharmacol. 2020;10:2045125320937910. doi: https://doi.org/10.1177/2045125320937910

16. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. NPJ Schizophr. 2021;7:43. doi: https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2

17. McAdam MK, Baldessarini RJ, Murphy AL, Gardner DM. Second International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (ICSAD-2). J Psychopharmacol. 2023;37:982-91. doi: https://doi.org/10.1177/02698811231205688

18. Yu C-L, Carvalho AF, Thompson T, Tsai T-C, Tseng P-T, Hsu C-W, et al. Comparison of antipsychotic dose equivalents for acute bipolar mania and schizophrenia. BMJ Ment Health. 2023;26:e300546. doi: https://doi.org/10.1136/bmjment-2022-300546

19. Tani H, Takasu S, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Takeuchi H. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychopharmacol. 2020;45:887-901. doi: https://doi.org/10.1038/s41386-019-0573-7

20. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. Eur Geriatr Med. 2021;12:443-52. doi: https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3

21. Bozzatello P, Bellino S, Rocca P. Predictive Factors of Treatment Resistance in First Episode of Psychosis: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2019;10:67. doi: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00067

22. Joo SW, Kim H, Jo YT, Ahn S, Choi YJ, Choi W, et al. Comparative effectiveness of antipsychotic monotherapy and polypharmacy in schizophrenia patients with clozapine treatment: A nationwide, health insurance data-based study. Eur Neuropsychopharmacol. 2022;59:36-44. doi: https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.03.010

23. Leucht S, Schneider-Thoma J, Burschinski A, Peter N, Wang D, Dong S, et al. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. World Psychiatry. 2023;22:315-24.
doi: https://doi.org/10.1002/wps.21089

24. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17:341-56.
doi: https://doi.org/10.1002/wps.20567

25. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. Behavioural Brain Research. 2021;402:113098. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113098

26. Foster A, King J. Antipsychotic Polypharmacy. Focus (Am Psychiatr Publ). 2020;18:375-85.
doi: https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190047

27. Valsecchi P, Garozzo A, Nibbio G, Barlati S, Deste G, Turrina C, et al. Paliperidone extended-release in the short- and long-term treatment of schizophrenia. Riv Psichiatr. 2019;54:43-58.
doi: https://doi.org/10.1708/3142.31245

28. Paris G, Bighelli I, Deste G, Siafis S, Schneider-Thoma J, Zhu Y, et al. Short-acting intramuscular second-generation antipsychotic drugs for acutely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and network meta-analysis. Schizophrenia Research. 2021;229:3-11.
doi: https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.01.021

29. Kolli P, Kelley G, Rosales M, Faden J, Serdenes R. Olanzapine Pharmacokinetics: A Clinical Review of Current Insights and Remaining Questions. Pharmgenomics Pers Med. 2023;16:1097-108.
doi: https://doi.org/10.2147/PGPM.S391401

30. Ostuzzi G, Bertolini F, Del Giovane C, Tedeschi F, Bovo C, Gastaldon C, et al. Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotics for People With Nonaffective Psychoses: A Network Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2021;178:424-36.
doi: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20071120

31. Kraemer S, Chartier F, Augendre-Ferrante B, Psarra V, D'yachkova Y, Beselin A, et al. Effectiveness of two formulations of oral olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder in a natural setting: results from a 1-year European observational study. Hum Psychopharmacol. 2012;27:284-94.
doi: https://doi.org/10.1002/hup.2224

32. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Koyanagi A, Aguado J, Kraemer S, et al. Comparison of clinical outcomes with orodispersible versus standard oral olanzapine tablets in nonadherent patients with schizophrenia or bipolar disorder. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1019-25.
doi: https://doi.org/10.2147/PPA.S124581

33. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. World Psychiatry. 2019;18:208-24. doi: https://doi.org/10.1002/wps.20632

34. Zhao J, Jiang K, Li Q, Zhang Y, Cheng Y, Lin Z, et al. Cost-effectiveness of olanzapine in the first-line treatment of schizophrenia in China. J Med Econ. 2019;22:439-46.
doi: https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1580714

35. Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. J Med Econ. 2012;15:531-47. doi: https://doi.org/10.3111/13696998.2012.662923

36. Perkins AJ, Khandker R, Overley A, Solid CA, Chekani F, Roberts A, et al. The impact of antipsychotic adherence on acute care utilization. BMC Psychiatry. 2023;23:64. doi: https://doi.org/10.1186/s12888-023-04558-6

37. Stürup AE, Nordentoft M, Jimenez-Solem E, Osler M, Davy JW, Christensen TN, et al. Discontinuation of antipsychotics in individuals with first-episode schizophrenia and its association to functional outcomes, hospitalization and death: a register-based nationwide follow-up study. Psychological Medicine. 2023;53:5033-41.
doi: https://doi.org/10.1017/S0033291722002021

38. Xiao J, Mi W, Li L, Shi Y, Zhang H. High relapse rate and poor medication adherence in the Chinese population with schizophrenia: results from an observational survey in the People's Republic of China. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1161-7.
doi: https://doi.org/10.2147/NDT.S72367

39. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2014;55:886-91.
doi: https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.8.886

40. Vidarsdottir S, Roelfsema F, Streefland T, Holst JJ, Rehfeld JF, Pijl H. Short-term treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. Eur J Endocrinol. 2010;162:75-83. doi: https://doi.org/10.1530/EJE-09-0433

41. Kusumi I, Honda M, Uemura K, Sugawara Y, Kohsaka M, Tochigi A, et al. Effect of olanzapine orally disintegrating tablet versus oral standard tablet on body weight in patients with schizophrenia: a randomized open-label trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;36:313-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.004

42. Weston-Green K, Huang X-F, Lian J, Deng C. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22:364-73.
doi: https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.003

43. Pandey A, Kalita KN. Treatment-resistant schizophrenia: How far have we traveled? Front Psychiatry. 2022;13:994425.
doi: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.994425

44. Antosik-Wójcińska A. Olanzapine ODT – who is this alternative for? A simple guide in questions and answers. Psychiatria Spersonalizowana. 2022;1(2):88-91.

45. Hobbs D, Karagianis J, Treuer T, Raskin J. An in vitro analysis of disintegration times of different formulations of olanzapine orodispersible tablet: a preliminary report. Drugs R D. 2013;13:281-8.
doi: https://doi.org/10.1007/s40268-013-0030-8

Стаття надійшла до редакції 09.02.2024;
затверджена до публікації 15.02.2024

На умовах ліцензії CC BY 4.0