

Оланзапін у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині: особливості та переваги

Протягом декількох останніх десятиліть таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (ТДРП), привертають увагу лікарів світу як достойна альтернатива звичним пероральним таблеткам і капсулам. Відповідно до визначення Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), ТДРП – це тверда форма випуску препарату, яка містить активну речовину та швидко (за декілька секунд) дезінтегрується при розміщенні на язичку.

ТДРП не слід плутати зі звичайними сублінгвальними таблетками, для повного розчинення яких у ротовій порожнині необхідно більше хвилини (San L. et al., 2008). Частина активної речовини ТДРП усмоктується ще до надходження до шлунка (в ротовій порожнині, глотці, стравоході), що може підвищувати біодоступність препарату порівняно зі стандартною таблеткою (Gohel M. et al., 2004; Costa P., Lobo J.M.S., 2001). Дослідження показують, що більше половини опитаних пацієнтів надають ТДРП перевагу над іншими формами випуску медикаментів у зв'язку з легкістю вживання та сприятливими смаковими властивостями (Deepak K., 2004; Seager H., 1998). ТДРП особливо доцільні при лікуванні пацієнтів з утрудненим ковтанням, лежачих хворих чи, навпаки, осіб, які активно працюють і подорожують (DeRoche C.S., 2003; Seager H., 1998), а також у терапії психічних захворювань (Danileviciute V. et al., 2006; Thyssen A. et al., 2007).

З метою покращення прихильності до лікування серед хворих психіатричного профілю було розроблено ТДРП оланзапіну, який є ефективним за низки психічних захворювань: шизофренії, маніакальних епізодів у пацієнтів із біполярними розладами тощо (San L. et al., 2008). Метааналізи клінічних досліджень визнають оланзапін одним із найдієвіших антипсихотичних засобів порівняно з антипсихотиками I покоління та іншими засобами II покоління (Huhn M. et al., 2019; Leucht S. et al., 2013). Мережевий метааналіз виявив, що за своєю ефективністю оланзапін є еквівалентним клозапіну в лікуванні дорослих пацієнтів із резистентною до лікування шизофренією, шизофреніформними чи шизоафективними розладами (Samara M.T. et al., 2016). Відповідно до європейських та американських позиційних документів, ТДРП оланзапіну призначаються для лікування шизофренії, маніакальних епізодів і профілактики рецидивів біполярних розладів у дозі 5–20 мг/добу.

За допомогою клінічних досліджень I фази за участю здорових добровольців підтверджено біоеквівалентність ТДРП і стандартних пероральних таблеток оланзапіну (рис. 1), причому середньостатистичні криві «концентрація – час» були практично ідентичними. Однак у достовірно більшій кількості учасників групи ТДРП було виявлено вимірювану кількість оланзапіну в плазмі крові протягом першої години спостерігалася в 63% учасників групи ТДРП і лише в 11% групи пероральних таблеток (Bergstrom R.F. et al., 2004; Witcher J.W. et al., 1998).

У зв'язку зі специфічною природою шизофренії та біполярних розладів пацієнти можуть відмовлятися від прийому таблеток, тому нерідко медичним працівникам доводиться роз'яснювати їх і розчиняти в напоях. Стабільність ТДРП оланзапіну було перевірено в таких напоях, як вода, яблучний, апельсиновий соки, кава, молоко та кола; в усіх напоях, окрім коли, утворювалася стабільна суспензія, причому суспензії на основі яблучного та апельсинового соків, кави й води за кімнатної температури зберігали стабільність протягом 6 год, а в разі зберігання в холодильнику (крім кави, яку в холодному вигляді не тестували) – протягом 48 год (San L. et al., 2008).

З метою оцінки параметрів розчинення, переносимості та зручності для пацієнта ТДРП оланзапіну P. Chue і співавт. (2002) провели відкрите пілотне дослідження, під час проведення якого пацієнтів із діагностованою шизофренією, стабільних на тлі прийому стандартних таблеток оланзапіну, перевели на аналогічну дозу ТДРП. Середній час до початку дезінтеграції таблетки становив 15,78 с, а час до повного розчинення – 0,97 хв. Серйозних побічних ефектів не спостерігалось. Всі пацієнти були задоволені переходом на ТДРП.

У дослідженні В.І. Кінон і співавт. (2003) пацієнтам із шизофренією або шизоафективними розладами та неприхильністю до лікування призначали ТДРП оланзапіну (10–20 мг/добу) протягом 6 тиж. Наприкінці лікування в учасників спостерігалось достовірне зменшення сумарної оцінки за шкалою позитивних та негативних симптомів (PANSS, Positive and Negative Symptom Scale). Це поліпшення відзначалося вже на 1-му тиж лікування, протягом якого в 32% хворих помічали покращення за шкалою PANSS на $\geq 20\%$. Окрім того, вже на 2-й день лікування ТДРП оланзапіну спостерігалось також покращення за шкалою загального клінічного враження (Clinical Global Impression, CGI). Препарат продемонстрував відмінний рівень безпеки за модифікованою шкалою Сімпсона – Ангуса, шкалою акатизії Барнеса та шкалою аномальних мимовільних рухів.

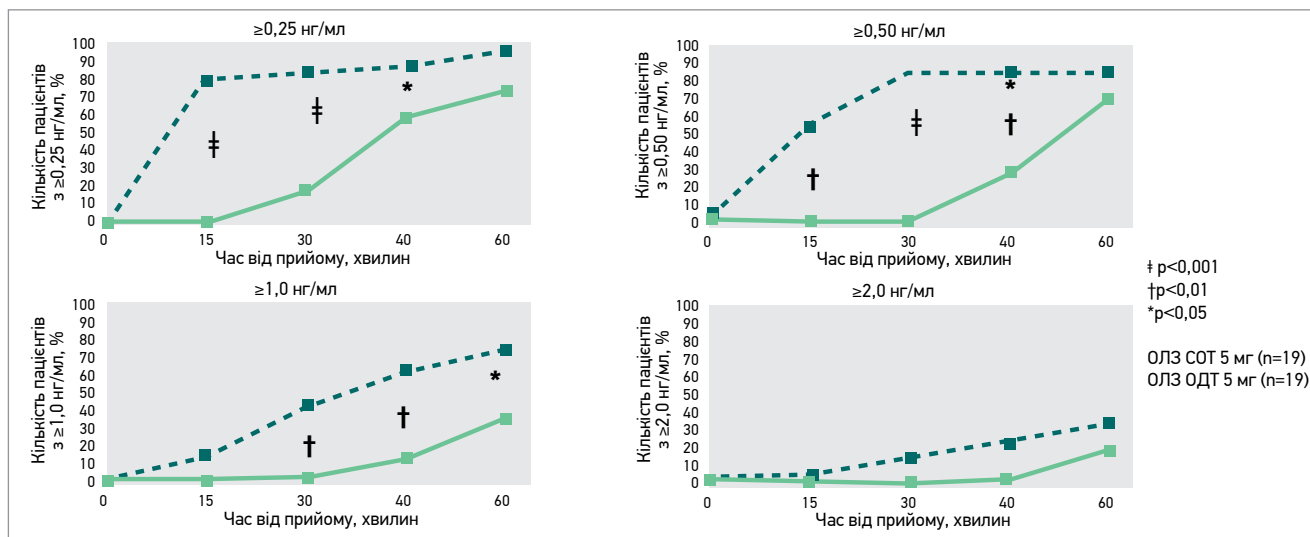


Рис. 1. Крива «концентрація – час» після прийому 5 мг оланзапіну в формі ТДРП порівняно зі стандартними оральними таблетками (San L. et al., 2008)

Примітки: ОЛЗ – оланзапін; СОТ – стандартна оральна таблетка; ОДТ – таблетка, що диспергується в ротовій порожнині.

Достовірного збільшення екстрапірамідних симптомів або змін лабораторних аналізів під час лікування не спостерігалось, крім того, за переходу на ТДРП спостерігалось зменшення частоти виявлення екстрапірамідної симптоматики.

В досить масштабному (n=903) обсерваційному дослідженні D. Novick і співавт. (2016), під час проведення якого зіставляли вплив ТДРП та стандартних таблеток оланзапіну на результат лікування, взяли участь дорослі пацієнти із шизофренією, біполярними розладами, за котрими спостерігали впродовж року. Хоча хворі, які отримували ТДРП оланзапіну, мали тяжчий перебіг хвороби за шкалою CGI, в них спостерігалась достовірно менша частота госпіталізацій (на 63,2–64,5%) і повторних госпіталізацій, ніж у групі стандартних таблеток (рис. 2).

При лікуванні хронічних психічних хвороб важливо враховувати уподобання пацієнтів, оскільки вони вагомо впливають на довготермінову прихильність, отже, й на наслідки терапії. У 12-тижневому рандомізованому відкритому дослідженні пацієнтів, які приймали стандартні пероральні таблетки оланзапіну, розподілили на групи продовження такого лікування та переходу на ТДРП. Наприкінці випробування достовірно більше учасників надавали перевагу ТДРП (61 проти 27%; $p < 0,001$). Профілі побічних ефектів обох форм випуску виявилися збіжними: найчастішими (>1%) небажаними явищами були збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія та сонливість (Bitter I. et al., 2010).

Застосування ТДРП дозволяє достовірно підвищити прихильність пацієнтів до лікування. В дослідженні В.І. Кінон і співавт. (2003) проводилася багатогранна оцінка прихильності за різними шкалами: рейтингом медичного впливу (Rating of Medication Influences, ROMI), інтерв'ю прихильності до лікування (Treatment Compliance Interview, TCI), шкалою сестринської оцінки сприятливого ставлення до препаратів (Nursing Assessment of Medication Acceptance, NAMA) та шкалою загального враження пацієнта. Авторами було зафіксовано достовірне підвищення прихильності при переході зі стандартних таблеток на ТДРП. Так, оцінка прихильності за шкалою ROMI зросла з 15,86 до 17,23 бала, а оцінка неприхильності, навпаки, знизилася із 16,38 до 12,84 бала. Покращення комплаєнсу спостерігалось вже через тиждень після переходу на ТДРП. Під час ретельної оцінки окремих субшкал ROMI виявлено, що ставлення пацієнтів до препарату покращилося за рахунок його відсутності ефективності та виникнення розуміння переваг лікування. Інші використані в дослідженні шкали також продемонстрували поліпшення прихильності на тлі ТДРП.

Однак не слід вважати, що ТДРП призначені лише для неприхильних до терапії пацієнтів. Така форма випуску може бути корисною також для хворих, для яких є важливою зручність застосування через високу щоденну активність, залученість до роботи / навчання, часті подорожі, а також для тих, хто не хоче привертати увагу сторонніх осіб до власного вживання медикаментів або не завжди має доступ до питної води на момент прийому ліків (Tognatore F.L. et al., 2005).

Одним із відомих побічних ефектів оланзапіну є збільшення маси тіла, що погіршує прихильність пацієнтів до лікування, тому методи, покликані протидіяти цьому, широко вивчаються. В дослідженні L. de Naan і співавт. (2004) перехід зі стандартних таблеток оланзапіну на ТДРП

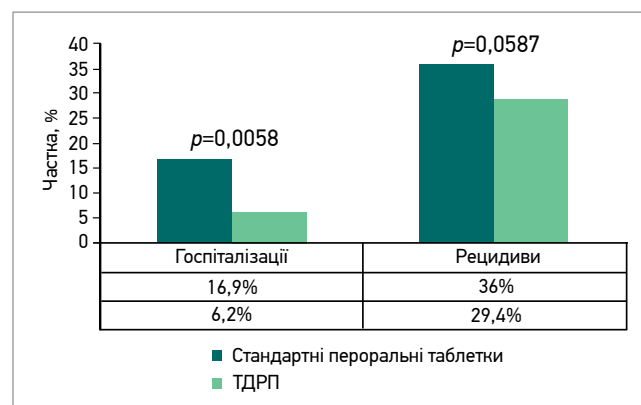


Рис. 2. Частота госпіталізацій та рецидивів у групах ТДРП і стандартних пероральних таблеток

спричиняв середнє зниження маси тіла на 6,6 кг порівняно зі стандартним лікуванням, яке спричиняло збільшення маси тіла на 3,7 кг. Схожі результати отримали і В. Chawla та Н. Luxton-Andrew (2008), у дослідженні яких перехід із пероральних таблеток оланзапіну на ТДРП зумовлював зниження маси тіла на $2,7 \pm 0,7$ кг ($p = 0,001$). Зміни маси тіла були достовірними вже через 3 міс; пікове зниження спостерігалось через 6 міс. На тлі ТДРП оланзапіну маса тіла знизилася у 81,9% учасників, а у 18,1% не змінилася; випадків наростання маси тіла зафіксовано не було. Цікаво, що в осіб, які отримували вищі дози оланзапіну (≥ 20 мг), спостерігалось вираженіше зниження маси тіла (на 5,6%), ніж у тих, хто отримував нижчі дози (< 20 мг) (на 1,9%). Відповідно до провідної гіпотези, причиною зниження маси тіла чи менш вираженого її набирання за умови прийому ТДРП є те, що активна речовина ТДРП усмоктується в препілоричній ділянці травного тракту, уникаючи контакту з периферійними рецепторами серотоніну 5-НТ_{2С} (Markowitz J.S. et al., 2006).

Отже, ТДРП оланзапіну сприяють підвищенню прихильності до лікування та характеризуються добре вивченими показниками ефективності й безпеки. Перевагами ТДРП є високий комплаєнс пацієнтів, сприятливий метаболічний вплив (менш виражене збільшення маси тіла чи навіть її зменшення), можливість сублінгвального застосування при розладах ковтання, нижчий ризик госпіталізацій та рецидивів хвороби. За рахунок кращого ставлення хворих до ТДРП (порівняно зі стандартними таблетками) та простоти в застосуванні ТДРП знижують загальне навантаження на доглядальників, медсестер і членів сім'ї пацієнтів. Загалом поєднання добре вивченої високої ефективності та хорошої переносимості оланзапіну як діючої речовини з перевагами форми ТДРП створює додатковий потенціал застосування диспергованого оланзапіну, розширюючи контингент пацієнтів, здатних отримати хороший клінічний результат від такої терапії.

В Україні оланзапін у формі ТДРП представлений препаратом Золафрен Фаст компанії «Адамед Фарма». Варто зазначити, що Золафрен Фаст є єдиним препаратом оланзапіну з дозуванням 20 мг на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Підготувала Лариса Стрільчук