

Некоторые аспекты терапии атипичными антипсихотическими препаратами на примере оланзапина

Д.В. Ястребов, А.С. Аведисова

ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, отделение новых средств и методов терапии
119991, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

«...существует шестое чувство, ощущение, что чего-то не хватает, в уже существующей молекулярной структуре отсутствует. Чего-то, что может дать лучшее, более безопасное лекарство. При этом изначально было трудно представить, сколько возникнет вариантов, ставящих перед мучительным выбором, в каком направлении продолжать исследования».

«При всем рационализме, никогда нельзя быть уверенным, что будет дальше. Даже если первоначальная гипотеза верна... никогда нельзя быть уверенным, что это будет работать».

Джибан Чакрабартти (создатель оланзапина)

Появление антипсихотических препаратов нового поколения определило переход к новым стандартам переносимости и безопасности. На примере оланзапина показано, что они являются предпочтительными на всех этапах фармакотерапии.

Ключевые слова: атипичные антипсихотические препараты, оланзапин.

Появление нового поколения антипсихотических препаратов – атипичных нейролептиков, также называемых антипсихотическими препаратами второго поколения, определило переход к новым стандартам переносимости и безопасности для препаратов этой группы. Обладая сравнимыми с типичными нейролептиками показателями терапевтической эффективности, атипичные антипсихотические препараты являются предпочтительными на всех этапах фармакотерапии (основном, поддерживающем и профилактическом) благодаря значительно более низким показателям развития клинически значимых побочных эффектов.

АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ – ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

Уже первое десятилетие использования нейролептических препаратов показало, что их применение сталкивается с целым рядом ограничений. Среди них стоит отметить ряд нежелательных соматотропных эффектов, гормональные нарушения и др. Но главным и определяющим с самого начала их использования являлись экстрапирамидные нарушения, включающие ранние проявления (акатизию и тремор) и симптомы поздних дискинезий (гиперкинезы). Появление препаратов, лишенных этих недостатков, считалось насущной необходимостью, так как позволило бы использовать их в большем диапазоне доз, при этом избежав назначения корректирующей терапии.

Поиск в этом направлении привел фармакологов к синтезу соединений, обладающих свойствами, отличными от таковых у традиционных производных фенотиазина. На одном из этапов этого поиска был получен не обладавший антипсихотическим действием имипрамин – первый трициклический антидепрессант. На основании дальнейшей модификации основного дибензозеипинового ядра практически одновременно в конце 1950-х гг. были получены три соединения сходной структуры: локсапин, амоксапин и клозапин. Первый из них оказался нейролептиком с переходными

свойствами (ближе к типичным), второй – антидепрессантом комбинированного действия, а третий – первым представителем группы атипичных антипсихотических препаратов. Особенностью клозапина, отличающей его от всех других известных к этому времени нейролептиков, было отсутствие каталептического эффекта. И хотя именно такого рода действие наряду с экстрапирамидной симптоматикой считалось в то время обязательной характеристикой антипсихотических средств, исследования клозапина в этом направлении были продолжены.

Тем не менее появление клозапина в широкой клинической практике было задержано почти на 30 лет из-за сообщений о возможности развития агранулоцитоза [11]. Только к концу 1990-х гг. эти данные прошли всестороннюю проверку, а препарат – регистрацию и с рядом существенных ограничений нашел свое применение в арсенале психиатров. Это сделало клозапин уникальным среди существовавших в то время антипсихотиков.

Начиная с 1970-х гг. стала ясной потребность современной психофармакологии в антипсихотических препаратах, получивших к тому времени название «атипичных». Руководствуясь этим, коллектив исследователей под руководством Д. Чакрабартти (Chakrabarti) начал разработку лекарственного средства, сохраняющего уникальные характеристики клозапина и при этом отличающегося от него более благоприятным профилем безопасности в отношении влияния на кроветворение. Ими была выбрана методика, подразумевающая биоизостерическое замещение различных групп, что, по их мнению, могло привести к созданию новых соединений с улучшенными характеристиками [29]. Процесс поиска соединений с подходящими свойствами занял около 8 лет, в течение которых было получено большое количество препаратов, ни один из которых не удовлетворил исследователей. Только в начале 1980 г. было получено вещество, позже названное оланзапином. Его антипсихотический эффект превосходил эффекты большинства существовавших препаратов, а профиль рецепторной активности в основном соответствовал таковому для клозапина. Процесс доклинических и клинических исследований, продолжавшийся в течение 10 лет, завершился регистрацией препарата и его появлением в арсенале врачей-психиатров.

Как и клозапин, новый препарат характеризовался высоким аффинитетом к гистаминовым H₁, серотониновым 5-HT_{2A} и 5-HT₆ и ацетилхолиновым рецепто-

рам 1, 2, 3 и 4 типов, однако при этом имел большую активность в отношении дофаминовых D₂- и D₃-рецепторов. В отличие от клозапина оланзапин не влиял на формулу крови и не требовал регулярного контроля анализов.

Средний диапазон терапевтических доз оланзапина составляет 10–15 мг в сутки в большинстве клинических исследований и 10–20 мг в сутки в соответствии с клиническими стандартами. Таким дозам соответствует взаимодействие с 70–80 % D₂-рецепторов [14, 19]. Более высокие дозы (30–40 и даже 50 мг в сутки) исследовались для оценки эффективности, но не рекомендуются для использования в связи с возможностью развития выраженной седации, экстрапирамидных и эндокринных нарушений, а также из-за исчезновения прямых корреляций между концентрацией препарата и выраженностью клинического эффекта [3, 21]. Пик концентрации препарата в плазме крови находится в диапазоне 5–8 часов. Средний период полувыведения, равный 33 часам, предполагает однократный прием препарата в течение дня. Также не отмечено отрицательного влияния оланзапина на показатели сердечной проводимости, что на практике подразумевает отсутствие необходимости в регулярном мониторинге ЭКГ при терапии [23].

Основной путь метаболизма оланзапина – печеночный. При этом показано, что заболевания печени не приводят к значительному изменению фармакокинетики оланзапина. Дисфункция почек также не является основанием для особого режима его назначения или дозирования [2, 7, 27]. Препарат в основном метаболизируется с участием изоэнзима CYP1A2; дополнительный метаболизм обеспечивается изоэнзимом CYP2D6. Сам оланзапин не является ингибитором изоэнзимов системы цитохрома P450. Примерно 60 % принятой дозы выводится почками; 30 % – через кишечник. Клиренс оланзапина в женском организме примерно на 25 % ниже, в результате чего концентрация препарата у женщин на 60–85 % превышает аналогичный показатель у мужчин. Возможным механизмом этого является более низкая активность CYP1A2 у женщин [6, 20].

К настоящему времени определены варианты лекарственного взаимодействия, приводящего к заметному изменению концентрации препарата [George Arana, Jerrold Rosenbaum «Handbook of Psychiatric Drug Therapy», 4th ed., 2001]. Указывается, что у пациентов, получающих одинаковые дозы оланзапина, его содержание в плазме может отличаться многократно. Эти индивидуальные отличия в метаболизме могут быть обусловлены целым рядом факторов, включая генетические. Одним из факторов, требующих своего учета при назначении терапии, называется курение табака. Механизм этого взаимодействия связан с потенцирующим действием табака на изоэнзим CYP1A2, в результате чего метаболизм оланзапина ускоряется, а его концентрация в плазме оказывается ниже ожидаемой [15]. Указывается, что выкуривание более 5 сигарет в день является достаточным поводом к увеличению дозы оланзапина в полтора-два раза [33]. Аналогичный эффект зарегистрирован при совместном назначении оланзапина с солями лития [4]. С другой стороны, совместное назначение оланзапина с препаратами – ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин, приводит к увеличению концентрации оланзапина [17, 26, 31]. Совместный прием флуоксетина и оланзапина не приводит к значительному изменению клиренса последнего, поскольку флуоксетин является ингибитором CYP2D6, отвечающего лишь за дополнительный метаболический путь оланзапина [12].

Основной метаболит оланзапина – N-дезметилоланзапин, как предполагается, не обладает сколь-ли-

бо значимой фармакологической активностью в отношении серотониновых и дофаминовых рецепторов, однако предположительно играет существенную «балансирующую» роль в нейтрализации метаболических эффектов, вызванных назначением оланзапина. Таким образом, выраженность метаболических эффектов определяется соотношением концентраций неметаболизированного оланзапина и N-дезметилоланзапина [6, 28]. Обычно это соотношение составляет 1:5, но в ряде случаев, например при приеме некоторых контрацептивов, может изменяться в сторону увеличения [16].

НАЗНАЧЕНИЕ ОЛАНЗАПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ И БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

При назначении активной терапии главной ее целью является уменьшение основной психотической симптоматики галлюцинаторно-бредового круга, купирование ажитации и других нарушений поведения. В большинстве случаев выбор антипсихотического препарата не зависит от режима лечения (стационарного или амбулаторного). В последние десятилетия интенсивность фармакологического лечения последовательно возрастала; при этом предполагается, что перерывы в антипсихотической терапии после достижения первоначальной ремиссии в значительной степени ухудшают прогноз в отношении общего течения заболевания.

Появление новых антипсихотических препаратов сделало первоначальный выбор основного лекарственного средства более сложным, требующим учета большого количества разнородных факторов. В сравнении с типичными нейролептиками, обладающими сходной эффективностью, новые препараты (рисперидон, кветиапин и оланзапин) отличаются улучшенным профилем безопасности и переносимости. Кроме того, в ряде случаев их эффективность оказывается выше. Эти аргументы могут стать решающими при выборе терапии уже на ранних этапах, особенно при ее назначении пациентам с низким уровнем приверженности лечению.

Большая эффективность антипсихотических препаратов нового поколения предполагает, что их выбор в большинстве случаев является оправданным. Потребность в смене антипсихотической терапии возникает при наличии выраженных побочных эффектов (экстрапирамидные симптомы при назначении рисперидона или увеличение массы тела при назначении оланзапина/кветиапина) или при недостаточном терапевтическом ответе. В целом, принятие решения о неэффективности препарата ограничивается сроком от нескольких дней до 3–4 недель. Отсутствие ответа на проводимую терапию требует от клинициста оценки возможных факторов, ослабляющих действие лекарств. В их числе – низкая приверженность лечению (пациент не принимает лекарства, но по тем или иным причинам не сообщает об этом врачу) или нарушение метаболизма препарата, вызванное действием дополнительных агентов, обладающих фармакологической активностью (таких как никотин). Решение о замене препарата или назначении комбинированной терапии должно приниматься только после исключения этих возможных влияний.

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Поддерживающая терапия начинается после минимизации психотической симптоматики. На этом этапе часто возникает вопрос: является ли необходимым продолжение терапии при отсутствии или минимальной выраженности остаточной симптоматики? Такого рода вопросы задают не только сами пациенты, но и специалисты. В связи с этим необходимо отметить,

что первоначальной целью поддерживающей терапии является минимизация риска рецидива, а общая длительность должна согласовываться с этой целью и составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. При назначении атипичных антипсихотических препаратов риск развития побочных эффектов, в частности поздней дискинезии, минимален по сравнению с таковым при использовании типичных нейролептиков. Поэтому сохранение баланса эффективности и безопасности при назначении поддерживающей терапии позволяет решить вопрос в пользу ее проведения. Если доза основного антипсихотика во время активной терапии была высокой, при переходе к поддерживающей терапии ее обычно снижают. Такая тактика оправдана при выраженном приступообразном течении заболевания с четко очерченными периодами обострения (что более характерно для аффективных или аффективно-бредовых эпизодов в рамках биполярного или шизоаффективного расстройства). При ее выборе следует избегать интермиттирующего приема антипсихотических препаратов с перерывами и последующими возобновлениями приема, поскольку эффективность терапии при этом заметно падает.

При более заметной тенденции к континуальному течению заболевания с наличием широкого круга остаточных симптомов (включая негативные), а также если доза препарата в период активной терапии была невысокой (для оланзапина – 5–15 мг в сутки), такое снижение может оказаться нецелесообразным.

Появление атипичных антипсихотических препаратов, таких как оланзапин, обозначило еще одну важную точку приложения поддерживающей терапии: негативные расстройства и симптомы когнитивного дефицита. Высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении негативной симптоматики определяет необходимость длительной поддерживающей терапии для достижения уровня деятельности пациента, максимально близкого к таковому до болезни.

ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА

Необходимость смены терапии, обусловленная недостаточной эффективностью или неудовлетворительной переносимостью первоначально назначенного антипсихотического препарата, возникает достаточно часто. При этом необходимо учитывать тот факт, что сам момент «переключения» с одного антипсихотического препарата на другой является критическим как в отношении психотической или побочной симптоматики, так и в отношении приверженности лечению. Именно с моментами смены терапии связано наибольшее количество отказов от лечения. С учетом этого при смене терапии должна быть сохранена интенсивность терапевтического воздействия, с одной стороны, и соблюдены правила минимизации нежелательных последствий этой смены – с другой.

Предложено 4 варианта смены препарата антипсихотической терапии:

- 1) назначение нового препарата с последовательным достижением эффективной терапевтической дозы и постепенной отменой предыдущей терапии;
- 2) одномоментное прекращение предыдущей терапии с одновременным назначением новой;
- 3) постепенная титрация нового препарата с одномоментной отменой старого;
- 4) постепенная отмена предыдущей терапии с назначением нового препарата сразу в полной дозе.

Каждый из этих вариантов имеет свои преимущества и недостатки. В зависимости от конкретной ситуации приоритетным должен быть подход, предполагающий наилучшее соотношение эффективности

и безопасности. При отмене предыдущей терапии рекомендуется учитывать возможность возникновения различных вариантов синдрома отмены (например, рикошетной дискинезии).

Исследования, сравнивающие указанные 4 подхода при замене типичных нейролептиков (таких как галоперидол) на оланзапин, показали, что наиболее предпочтительным в плане эффективности и безопасности является вариант с постепенной отменой галоперидола и одномоментным одномоментным назначением оланзапина в терапевтической дозе. Его преимуществами перед другими вариантами являлись как эффективное уменьшение психотических проявлений, так и снижение выраженности экстрапирамидных симптомов в результате проведенной замены. Указывается, что именно постепенная отмена первоначально назначенного антипсихотического препарата позволяет минимизировать вышеупомянутые риски «лекарственного рикошета» [10, 22].

Тактика замены препаратов при проведении антипсихотической терапии состоит в следующем:

- 1) назначение атипичного антипсихотического препарата;
- 2) постепенная отмена ранее назначенного антипсихотика;
- 3) подбор оптимальной дозы атипичного антипсихотического препарата;
- 4) мониторинг и при необходимости коррекция транзиторных побочных эффектов.

При необходимости замены антипсихотического препарата длительного действия (депонированные формы) на атипичный антипсихотик рекомендуется тактика перекрестной замены. Показано, что постепенная перекрестная титрация обоих препаратов в течение месяца переносится лучше, чем другие подходы, предусматривающие одномоментную отмену первоначального препарата или одномоментное назначение вновь назначенного антипсихотика. В одном из исследований пациенты, получавшие галоперидол-деканат или флуфеназин-деканат в течение по меньшей мере трех лет, переводились на пероральный оланзапин либо продолжали первоначальную терапию. Замена препарата проводилась в течение месяца с последующей двухмесячной оценкой результатов. Обнаружено, что у пациентов, переведенных на пероральный оланзапин, не было зарегистрировано увеличения количества нежелательных явлений по сравнению с контрольной группой, продолжившей первоначальную терапию. С другой стороны, пациенты, переведенные на оланзапин, отличались существенным снижением показателей PANSS при сравнении с контрольной группой. Субъективная оценка показала также, что пациенты предпочитали пероральный оланзапин пролонгированным инъекционным формам типичных нейролептиков.

Тактика замены препаратов пролонгированного действия при проведении антипсихотической терапии:

- 1) назначение атипичного антипсихотического препарата в минимальной начальной дозе;
- 2) постепенное снижение дозы ранее назначенного пролонгированного антипсихотика в течение одного месяца;
- 3) подбор оптимальной дозы атипичного антипсихотического препарата;
- 4) мониторинг и при необходимости коррекция транзиторных побочных эффектов;
- 5) дальнейшее динамическое наблюдение за состоянием больного.

В большинстве случаев эффект от замены типичных нейролептиков на пероральные атипичные анти-

оланзапин
Эголанза

ЖИЗНЬ БЕЗ ЧЕРНЫХ ПОЛОС



**ЛЕЧЕНИЕ ПОЗИТИВНОЙ
И НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ
ШИЗОФРЕНИИ***

ФОРМЫ ВЫПУСКА: ТАБЛЕТКИ 5 И 10 МГ

* Инструкция по медицинскому применению препарата



психотические препараты проявляется в снижении выраженности психотической симптоматики наряду с уменьшением экстрапирамидных расстройств, включая симптомы поздней дискинезии. Другими преимуществами этой замены является повышение приверженности лечению и улучшение отдаленных исходов заболевания.

Стоит отметить также и тактику перевода с оригинального препарата оланзапина на дженериковые препараты оланзапина.

Дженерики сдерживают рост цен на оригинальные препараты и обеспечивают конкурентную среду на лекарственном рынке [Аведисова, 2009]. Их доступность для большинства пациентов обеспечивает им реальную возможность использовать самые современные лекарства, ранее недоступные из-за высокой стоимости.

Если дженерический оланзапин подтвердил биоэквивалентность оригинальному препарату, перевод пациентов, ранее получавших оригинальный препарат оланзапина, на дженерики, например препарат Эголанза (ЭГИС, Венгрия), производят сразу в той же дозе. Следует отметить особо, что биоэквивалентность препарата Эголанза была доказана в независимом фармакокинетическом исследовании, проведенном международной исследовательской лабораторией Algorithm Pharma (Канада) в 2008 г. По результатам этого исследования Эголанза в дозе 5 мг была полностью биоэквивалентна оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам.

Литература

- Allison D., Mentore J., Heo M. at al. Antipsychotic induces weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. of Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
- Baghdady N.T., Banik S., Swartz S.A. at al. Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice // *Adv Ther* 2009; 26: 404–424.
- Beasley C.M., Sanger T., Satterlee W. at al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial // *Psychopharmacology* 1996; 124: 159–167.
- Bergemann N., Frick A., Parzer P. at al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with comedication in schizophrenic patients // *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 63–68.
- Brown S., Birtwistle J., Roe L. at al. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia // *Psychological Medicine*, 1999; 29: 697–701.
- Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Ptak L.R., Beasley C.M. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile // *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 177–193.
- Cohen L.G., Fatalo A., Thompson B.T. at al. Olanzapine overdose with serum concentrations // *Ann Emerg Med* 1999; 34: 275–278.
- Cooperberg A.A., Edlow S. Haemolytic anemia, jaundice and diabetes mellitus following chlorpromazine therapy // *Journal of Canadian Medical Association*. 1956; 75: 746–749.
- Freeman H. Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1946; 56: 74–77.
- Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics // *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: S22–S26.
- Gautam D., Han S.J., Hamdan F.F. at al. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo // *Cell Metab*. 2006 Jun; 3(6): 449–61.
- Gossen D., de Suray J.M., Vandenhende F. at al. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002; 4: E1 1.
- Haddad P. M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // *British Journal of Psychiatry*, 2004, 184 (suppl. 47), s80–s86.
- Harvey E.J., Taylor D.M., Flanagan R.J. D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine // *J Psychopharmacol* 2001; 15: 213–214.
- Haslemo T., Eikeseth P.H., Tanum L. at al. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine // *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 1049–1053.
- Haslemo T., Refsum H., Molden E. The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine // *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Apr; 71(4): 611–615.
- Hiemke C., Peled A., Jabarin M. at al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects // *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 502–506.
- Hiles B.W. Hyperglycemia and glucosuria following chlorpromazine therapy (letter) // *JAMA*, 162, 1651.
- Kapur S., Zipursky R. B., Remington G. at al. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation // *Am J Psychiatry* 1998; 155: 921–928.
- Kelly D.L., Conley R.R., Tamminga C.A. Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study // *Schizophr Res* 1999; 40: 101–104.
- Kelly D.L., Richardson C.M., Yu Y. at al. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study // *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 393–398.
- Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. at al. Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine // *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 833–840.
- Kinon B.J., Volavka J., Stauffer V. at al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study // *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Aug; 28(4): 392–400.
- Lambert T. Hares and tortois: long-term antipsychotic weight gain. In: 7th Biennal Australian Schizophrenia Conference. 24–26 Oct 2002; Sydney, NSW.
- Lorenz W. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1922; 8: 184–196.
- Markowitz J.S., DeVane C.L. Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration // *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 289–291.
- Mauri M.C., Volonteri L.S., Colasanti A. at al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response // *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 359–388.
- Melkersson K.I., Dahl M.L. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses // *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 157–166.
- Silverman R.B. The organic chemistry of drug design and drug action. Academic press, San Diego, 1992.
- Thakore J.H. Metabolic syndrome and schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. 2005, 186, 455–456.
- Theisen F.M., Haberhausen M., Schulz E. at al. Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication // *Ther Drug Monit* 2006; 28: 750–759.
- Thornhard-Neumann E. Phenothiazine and diabetes in hospitalized women // *American Journal of Psychiatry*. 1986; 124, 978–982.
- Wu T.H., Chiu C.C., Shen W.W. at al. Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1889–1893.

Some aspects of atypical antipsychotic drugs intake using olanzapine pattern

D.V. Yastrebov, A.S. Avedisova

Department of new methods and approaches to therapy, V.P. Serbsky SSC of social and forensic psychiatry

As new antipsychotic drug have been put into the practice, standards of drug safety and tolerability were changed. It was shown using olanzapine pattern that new antipsychotics should be used for preference on every stage of treatment.

Key words: atypical antipsychotic drugs, olanzapine