

---

# Преимущества замены традиционных нейролептиков на оланзапин при терапии больных шизофренией

---

*В.И.Бородин, Р.В.Ахапкин*

*Преимущества замены традиционных нейролептиков на оланзапин при терапии больных шизофренией*

---

**И**спользование типичных нейролептиков, имевших до недавнего времени наибольший удельный вес среди других психотропных препаратов, применяющихся у больных шизофренией, в подавляющем большинстве случаев сопровождается полиморфной экстрапирамидной побочной симптоматикой разной степени выраженности, которая сама по себе представляет серьезную проблему в рамках переносимости нейролептической терапии. Кроме того, назначение антихолинергических препаратов как корректоров возникающих экстрапирамидных нарушений в свою очередь может также сопровождаться целым рядом нежелательных явлений: сухостью во рту, нарушением аккомодации, тахикардией, головокружением, вплоть до психомоторного возбуждения и обострением основного психического расстройства.

Фармакологическая активность атипичных антипсихотиков, к которым относится оланзапин (зипрекса), характеризуется значительно меньшей вероятностью развития экстрапирамидной побочной симптоматики по сравнению с типичными нейролептиками. По данным L.Pilowsky и соавт. (1996 г.), степень связывания оланзапина с D2-рецепторами в стриатуме сравнима с клозапином и одновременно значительно ниже, чем у типичных антипсихотиков и даже у рисперидона. При длительном применении оланзапин, понижая спонтанную активность нейронов мезолимбической системы, тем не менее не оказывает существенного влияния на нервные клетки стриатума (M.Stockton, K.Rasmussen, 1996). Исходя из данных исследований на животных, предполагаемая доза препарата, вызывающая экстрапирамидные симптомы у людей, в 10–20 раз превосходит рекомендуемую суточную (D.Casey, 1999). Что же касается антихолинергических побочных эффектов самого оланзапина, то они, как свидетельствуют многочисленные исследования, возникают достаточно редко, ограничиваясь сухостью во рту и изредка запорами (R.Conley и соавт., 1998).

Таким образом, замена типичных нейролептиков на оланзапин в рамках поддерживающей терапии шизофрении является вполне логичной и весьма перспективной задачей в условиях прежде всего амбулаторной психиатрической помощи, поскольку в аспекте побочных явлений должна способствовать не только уменьшению экстрапирамидных нарушений, но и отказу от их корректоров, упрощению схемы лечения, повышению комплаентности и качества жизни больных.

В Отделе пограничной психиатрии ГНЦССП им. В.П.Сербского на базе Московской городской клинической психиатрической больницы №12 проведено исследование, целью которого являлось изучение переносимости терапии оланзапином и обоснование отмены

корректоров экстрапирамидной побочной симптоматики при переводе больных, страдающих шизофренией, с терапии типичными нейролептиками на лечение оланзапином.

## Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов (20 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 18 лет до 51 года (средний возраст  $37,9 \pm 11,9$  года) с параноидной шизофренией (23,3% больных), шизоаффективным (33,3% больных) или шизотипическим (43,3% больных) расстройствами, получавших поддерживающую терапию традиционными нейролептиками в сочетании с корректорами экстрапирамидной побочной симптоматики в течение не менее 4 нед до начала исследования. Из них 66,7% (20 человек) пациентов, включенных в исследование, принимали галоперидол в суточной дозе 5–15 мг, 23,3% (7 человек) – трифтазин в суточной дозе 10–15 мг и 10% (3 человека) – этаперазин в суточной дозе 10–24 мг. Стаж приема типичных нейролептиков составлял от 1 до 18 мес. В качестве корректора экстрапирамидных симптомов у всех пациентов применяли циклодол в дозе от 4 до 8 мг/сут.

Всем исследуемым пациентам проводили одномоментную отмену типичного нейролептика и корректора и назначали монотерапию оланзапином в дозе 10–30 мг/сут. Состояние больных оценивалось в течение 6-недельного периода на 7, 14, 28 и 42-й дни терапии. Помимо клинико-психопатологического метода при оценке эффективности антипсихотической терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI) и шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS). Переносимость терапии оценивали по шкале побочных эффектов UKU. Оценку качества жизни до и после терапии атипичным антипсихотиком проводили при помощи шкалы SF-36.

Статистическая значимость различий между показателями на разных этапах терапии устанавливалась с помощью теста Уилкоксона.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, завершили его в установленный срок.

Анализ показателей шкалы CGI выявил (рис. 1), что тяжесть общего состояния больных в начале исследования была расценена как тяжелая (6 баллов) у 13,3% пациентов, выраженная (5 баллов) у 53,3% и средняя (4 балла) у 33,3%. Среднее значение тяжести общего состояния больных по шкале CGI перед переводом на терапию атипичным антипсихотиком соответствовало “выраженному психическому расстройству” (4,8 балла). К концу терапии оланзапином 90% больных в изучаемой группе составляли пациенты с легкой степенью тяжести общего состояния, а 10% – средней. Статистически значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение общего состояния по сравнению с началом исследования отмечено с 14-го дня терапии.

Редукция позитивной психопатологической симптоматики по шкале PANSS в результате терапии оланзапином составила в среднем 30,3%, негативной симптоматики – 26,3%, а средний суммарный балл сократился на 30,1% (рис. 2). При этом статистически значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение по всем показателям шкалы PANSS отмечено уже после 1-й недели исследования.

При анализе переносимости терапии оланзапином оказалось, что хотя бы одно нежелательное явление выявлено у каждого пациента, принимавшего участие в исследовании. Столь значительные показатели объясняются прежде всего особенностями самой шкалы UKU, являющейся высокодифференцированной и обладающей, соответственно, возможностями не только пассивной регистрации спонтанных сообщений пациентов об отдельных побочных эффектах, но и активного выявления нежелательных проявлений любой степени тяжести, в том числе и агнозируемых больными.

Дальнейший анализ подтвердил, что распространенность отдельных нежелательных симптомов при терапии оланзапином относительно невелика (см. таблицу). Так, наиболее распространенное нежелательное явление – увеличение массы тела – отмечено только у трети больных (33,3%), принимавших препарат; далее следовали: тремор (26,7% больных), головокружение (26,7% больных) и диспепсические расстройства (23,3% больных). Акатизию наблюдали у 16,7% больных. Остальные нежелательные явления отмечены лишь в

единичных случаях.

Таким образом, общий спектр нежелательных явлений при терапии оланзапином был представлен сравнительно небольшим количеством экстрапирамидных (тремор, акатизия, мышечная ригидность), антихолинергических (головокружение, дизурия) и других (увеличение массы тела, диспепсия, периферические отеки) симптомов (рис. 3).

Выраженность всех нежелательных явлений, возникавших при терапии изучаемым препаратом, не превышала 2 баллов по шкале UKU, что соответствует средней (или умеренной) выраженности симптома, лишь в небольшой степени влияющей на повседневную жизнь пациента.

Все нежелательные явления, за исключением увеличения массы тела, возникали на 1–2-й неделе терапии оланзапином и частично или полностью редуцировались к 6-й неделе исследования. Редукция нежелательных явлений была преимущественно самопроизвольной и не требовала фармакологической коррекции; лишь в отдельных случаях ее достигали уменьшением суточной дозы препарата не более чем на 5 мг. Случаи увеличения массы тела отмечены после как минимум 4 нед терапии.

Особое внимание при оценке переносимости терапии оланзапином было уделено экстрапирамидной побочной симптоматике как причине дополнительного назначения антихолинергических препаратов.

У всех больных, включенных в исследование, при терапии типичными нейролептиками отмечены те или иные экстрапирамидные нарушения, вследствие чего они получали антихолинергические препараты. Отмену антихолинергических препаратов производили по индивидуальным показаниям как методом одномоментной отмены, так и постепенно. В результате перевода больных на терапию оланзапином и отмены корректоров экстрапирамидные симптомы проявились только у 8 (26,7%) пациентов.

Надо отметить, что новой экстрапирамидной симптоматики при переводе на оланзапин ни в одном случае не возникало. Анализ динамики экстрапирамидных нарушений при применении оланзапина (рис. 4) показал, что после 1-й недели терапии тремор проявлялся у 6 (20%) больных, из которых у 1 (3,3%) отмечена также акатизия. На 2-й неделе терапии у 3 пациентов с возникшим ранее тремором развилась легкая акатизия, сочетавшаяся у одного из них с мышечной ригидностью. Кроме того, еще у 2 больных появились следующие экстрапирамидные симптомы: у 1 только тремор, а у 1 тремор в сочетании с легкой акатизией. В целом же на 2-й неделе терапии тремор отмечен у 2 (6,7%), акатизия – у 4 (13,4%) пациентов, а мышечная ригидность – у 1 (3,3%) больного.

#### **Распространенность отдельных нежелательных явлений в процессе терапии оланзапином**

Нежелательные явления	Число больных	
	абс.	%
<b>Экстрапирамидные</b>		
Тремор	8	26,7
Акатизия	5	16,7
Мышечная ригидность	1	3,3

Общая	8	26,7
<b>Антихолинергические</b>		
Головокружение	8	26,7
Дизурия	1	3,3
<b>Другие</b>		
Увеличение массы тела	10	33,3
Диспепсия	7	23,3
Периферические отеки	2	6,7

Таким образом, в течение исследуемого периода терапии оланзапином у 3 пациентов экстрапирамидные нарушения ограничились появлением тремора (37,5% от всех больных с экстрапирамидными побочными эффектами), у 4 (50%) пациентов тремор сопровождался также акатизией, и лишь у 1 (12,5%) пациента наблюдалось сочетанное развитие тремора, акатизии и мышечной ригидности.

Интенсивность экстрапирамидных расстройств была умеренной, однако такие симптомы, как акатизия и мышечная ригидность, субъективно плохо переносились пациентами. Это явилось основанием для назначения циклодола в качестве корректора побочных эффектов.

Циклодол был назначен всего 5 (16,7%) пациентам: на 1-й неделе 1 больному с акатизией и 4 пациентам с акатизией или акатизией в сочетании с мышечной ригидностью на 2-й неделе терапии, что привело к полной коррекции состояния к 28-му дню терапии (см. рис. 4).

Средняя суточная доза корректора у этих больных при переходе на терапию оланзапином уменьшилась на 2 мг (с  $6,7 \pm 1,2$  мг/сут при терапии типичными нейролептиками до  $4,7 \pm 1,2$  мг/сут при терапии оланзапином).

Оценка качества жизни, проведенная при помощи шкалы SF-36, состояла в определении показателей “физического компонента здоровья”, включавшего в себя физическое и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и общее состояние здоровья, а также “психического компонента здоровья”, интегрировавшего психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненную активность. При условии, что 100% по шкале SF-36 соответствует полному здоровью, в результате проведенной терапии оланзапином у больных шизофренией отмечено улучшение среднего показателя “физического компонента здоровья” на 12,4%, и среднего показателя “психического компонента здоровья” на 33,5% (рис. 5). Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении качества жизни больных шизофренией на фоне терапии оланзапином.

На основании результатов, полученных в ходе настоящего исследования, можно утверждать, что при смене антипсихотической терапии у больных с расстройствами шизофренического спектра с традиционных нейролептиков на оланзапин последний показывает себя как высокоэффективный препарат, обеспечивающий достаточно выраженную и равномерную редукцию как продуктивной (на 30,3%), так и негативной (на

26,3%) симптоматики.

Безопасность же перехода на лечение оланзапином обеспечивается в целом заметным снижением распространенности, сужением спектра и уменьшением выраженности отмечающихся при этом нежелательных явлений (по сравнению с предыдущей терапией больных типичными нейролептиками). Так, экстрапирамидные нарушения сохранялись менее чем у 30% больных, получавших терапию оланзапином. Наиболее часто они проявлялись в виде тремора (у 26,7% больных), реже – акатизии (у 16,7% больных), и крайне редко – мышечной ригидности (лишь у 1 больного – 3,3%).

Коррекция экстрапирамидных симптомов, отмеченных на фоне терапии оланзапином, потребовалась только у 16,7% пациентов, у которых имели место отдельные проявления акатизии и мышечной ригидности. При этом суточная доза корректора была в среднем на 2 мг ниже, чем при использовании типичных нейролептиков.

### **Заключение**

При переходе с терапии типичными нейролептиками на лечение атипичными антипсихотиками с одновременной отменой антихолинергических средств существует риск развития синдрома отмены либо дискинезии отдачи (Н.Б.Жаркова, 2001). В первую очередь это зависит от дозы и длительности приема предшествующего препарата. Однако в настоящем исследовании не было отмечено ни одного подобного случая, несмотря на то что перевод больных на оланзапин осуществлялся с терапии различными нейролептиками, применявшимися к тому же в различных дозах и в течение разных сроков, что также свидетельствует о безопасности такого перевода, обусловленной, по всей видимости, собственным антихолинергическим действием оланзапина.

Таким образом, перевод больных шизофренией, получающих поддерживающую терапию типичными нейролептиками, на терапию оланзапином способствует значительному уменьшению вызванных ранее экстрапирамидных побочных нарушений, полному отказу от применения антихолинергических препаратов либо снижению их дозы, а также повышению качества жизни пациентов.

### *Литература*

1. Жаркова Н.Б. Переход к терапии атипичными антипсихотическими средствами – вопрос стратегии или тактики психофармакотерапии? *Психиатрия и психофармакотер.* 2001; 3 (1).
2. Casey DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1999; 35 (Suppl.): 61–6.
3. Conley RR et al. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment – resistant schizophrenia. *Am J Psychiat* 1998; 155: 914–20.
4. Pilowsky LS et al. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124 (1–2): 148–53.
5. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology.* 199; 14 (2): 97–105.

*Статья была опубликована при поддержке компании “Эли Лилли”.*