

УДК 616-085.214.2

*О.Г. Студзинский, Т.Н. Мангуш, А.А. Обметица, Н.В. Бурцева, Д.В. Судья***ОЛАНЗАПИН, КЛОЗАПИН И ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

Донецкая областная клиническая психиатрическая больница

Ключевые слова: оланзапин, клозапин, антипсихотики, шизофрения, электросудорожная терапия

Сегодня однозначно можно говорить о том, что с началом широкого клинического применения атипичных антипсихотиков изменились подходы к лечению шизофрении. Если в эпоху классических нейролептиков основными задачами психофармакологической терапии были купирование психотической симптоматики и профилактика обострений, сегодня появляется возможность воздействовать на негативную шизофреническую симптоматику, улучшить социальное функционирование пациентов. Высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении позитивных и негативных расстройств, благоприятный профиль побочных эффектов, недостаточное ранее качество взаимодействия с пациентом позволяют говорить о новой эпохе в лечении шизофрении. Благодаря применению атипичных антипсихотиков все больше стирается граница между «большой» и «малой» психиатрией, лечение шизофрении становится все более «личностно ориентированным», все менее «патерналистским». По мере распространения атипичных антипсихотиков, позволяющих быстро и безопасно купировать психотические обострения, акцент оказания психиатрической помощи перемещается на внегоспитальный этап.

Большое число исследований демонстрирует сравнимую эффективность атипичных и

классических антипсихотиков при гораздо более благоприятном профиле побочных эффектов новых препаратов [2,4,6]. Сказанное в полной мере относится к хорошо известному украинским специалистам оланзапину (Зипрекса® Eli-Lilly). В своих работах мы обращались к сравнительному исследованию эффективности оланзапина и классических нейролептиков [9,10], оланзапина и рисперидона [10]. Большинство исследователей сегодня справедливо рекомендует атипичные антипсихотики, в том числе и оланзапин, для терапии впервые выявленной шизофрении [2,4,7]. При лечении же длительно существующей и особенно резистентной к терапии симптоматики большинство авторов отдает предпочтение клозапину, остающемуся на позициях «препарата резерва» [1,3]. Сохраняет свои позиции в лечении резистентной шизофрении и электросудорожная терапия [1,3,8]. Возможность применения оланзапина в терапии резистентной шизофрении широко обсуждается в литературе, хотя однозначное мнение пока не сформировано [4,5,6,7]. Очевидно, что сравнение эффективности и безопасности перечисленных подходов к лечению резистентной шизофрении будет интересно, в первую очередь, с практической стороны.

Материал и методы исследования

В ходе четырехнедельного исследования эффективности и безопасности оланзапина, клозапина и электросудорожной терапии были обследованы 43 пациента, страдающие резистентной шизофренией. Из них 16 пациентов на протяжении 4 недель получали в виде монотерапии оланзапин (Зипрекса® Eli-Lilly) в дозе от 5 до 15 мг в сутки, 12 пациентов получали в виде монотерапии клозапин в дозе 75 – 600 мг в сутки, 15 пациентов получали клоза-

пин в дозе от 75 до 600 мг в сутки в комбинации с биполярной электросудорожной терапией, проводимой через день (от 4 до 8 сеансов на курс лечения). Эффективность терапии оценивалась по Шкале общего клинического впечатления и Шкале PANSS в начале исследования и на 7, 14, 21, 28 дни терапии, профиль побочных эффектов изучался по шкале UKU. При анализе полученных результатов использовалась программа Statistica 5.5.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованные пациенты были лицами обоего пола, поступившими в Центр первичной диагностики и интенсивной терапии Донецкой областной клинической психиатрической больницы в связи повторными эпизодами шизофрении. Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 43 лет и в среднем составил $27 \pm 4,4$ года в группе пациентов, принимавших оланзапин (группа 1), $26 \pm 5,2$ года в группе пациентов, принимавших клозапин (группа 2) и $26 \pm 4,5$ лет в группе пациентов, получавших комбинированное лечение клозапином и ЭСТ (группа 3), то есть по возрастному составу группы достоверно не отличались. Все пациенты госпитализировались по поводу повторных эпизодов заболевания, средняя длительность которого составила $36 \pm 5,2$ месяцев в группе 1, $35 \pm 4,6$ месяцев в группе 2 и $35 \pm 5,1$ месяцев в группе 3 – без достоверных отличий. Оланзапин, клозапин или комбинация клозапина и ЭСТ назначались в зависимости от финансовых возможностей пациента в случае оланзапина или получения информированного согласия на проведение ЭСТ, то есть вне зависимости от длительности заболевания и выраженности симптоматики (выраженность симптоматики оценивалась по начальным показателям Шкалы общего

клинического впечатления и PANSS). До госпитализации пациенты на протяжении не менее $35 \pm 4,6$ месяцев принимали классические нейролептики в средней эквивалентной дозе (в перерасчете на хлорпромазин) $255,8 \pm 51,3$ мг без достоверного отличия между группами.

Оланзапин в группе 1 назначался в дозе 5 – 15 мг в сутки (в среднем $6,5 \pm 1,4$ мг), клозапин назначался в дозе 75 – 600 мг в сутки в группах 2 и 3 (в среднем 180 ± 25 мг в группе 2 и 185 ± 29 мг в группе 3). Электросудорожная терапия в группе 3 проводилась с 3 – 5 дня госпитализации, через день, при битемпоральном расположении электродов напряжении 90 – 110 В и экспозиции 0,3 с. Проводилось от 4 до 8 сеансов ЭСТ (в среднем $6 \pm 1,1$ сеансов). Никакая дополнительная терапия пациентам обследованных групп не назначалась, исключение составляла группа 3, пациентам которой в качестве премедикации перед ЭСТ назначалось 10 мг диазепама и 0,5 мг атропина. Ни в одном случае не возникло побочных реакций, повлекших за собой исключение из исследования.

Динамика показателя позитивного кластера шкалы PANSS представлена на следующем графике.

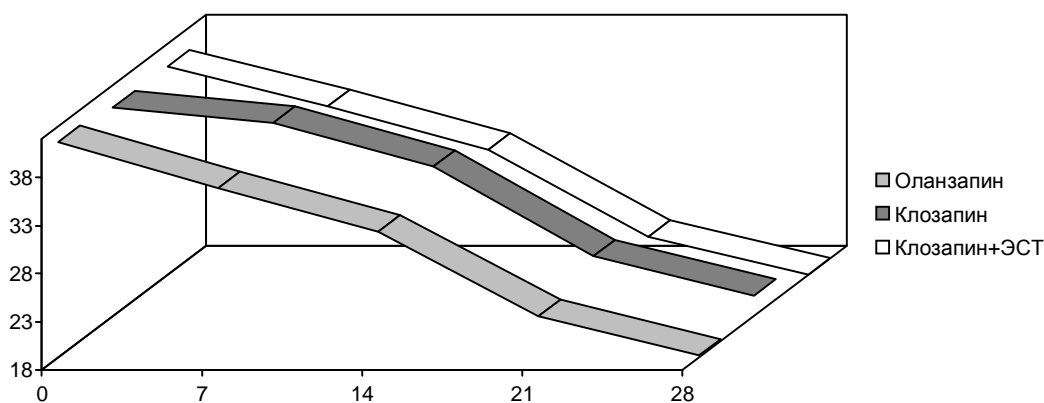


Рис. 1. Динамика показателя позитивного кластера шкалы PANSS

Как видно из графика, при равном начальном показателе позитивного кластера PANSS, во всех трех группах показатель снижается за 4 недели примерно на 50%, при этом обращает на себя внимание более значительное снижение показателя в группах 1 и 3. В группе пациентов, принимавших только клозапин (группа 2) медленнее редуцировались галлюцинаторное поведение и подозрительность.

Динамика показателя негативного кластера PANSS была заметнее в группе 1, причем только в группе пациентов, принимавших оланзапин, отмечалось уменьшение пассивной социальной отгороженности и уплощения аффекта. Обращает на себя внимание и стабилизация показателя к 21 дню в группах 2 и 3 при дальнейшем нарастании кривизны снижения показателя в группе 1 (Рис. 2).

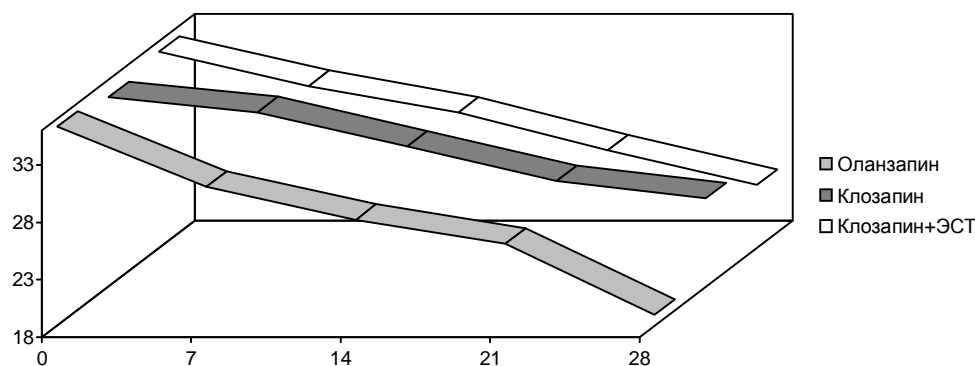


Рис. 2. Динамика показателя негативного кластера шкалы PANSS

Значительная динамика отмечалась и по кластеру общей психопатологии. В группе пациентов, принимавших оланзапин, быстрее и заметнее уменьшалась выраженность, нарушения внимания, манерность, моторная заторможенность, активное социальное избегание. В группе 3 быстрее купировались тре-

вога, аффективные нарушения, импульсивность. Темпы снижения показателя общей психопатологии были выше в группе 3, несколько ниже без достоверных отличий в группе 1 и 2 (Рис. 3). В среднем, снижение показателя во всех трех группах составило около 50% за четыре недели.

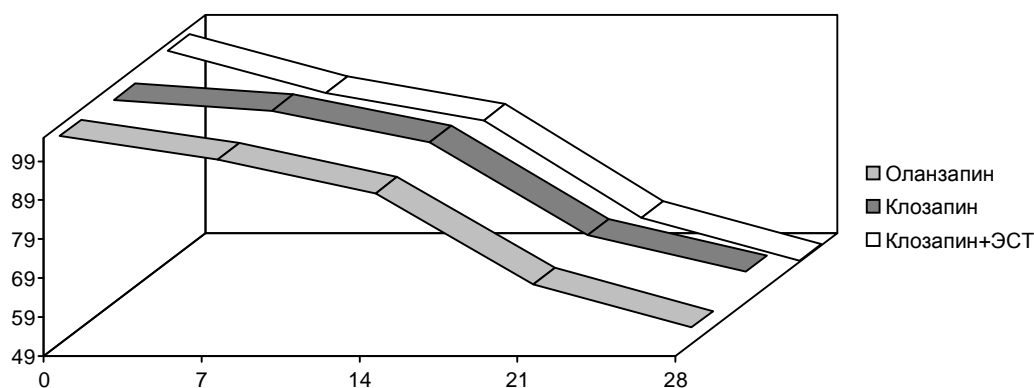


Рис. 3. Динамика показателя кластера общей психопатологии шкалы PANSS

Динамика общего показателя PANSS выглядела следующим образом.

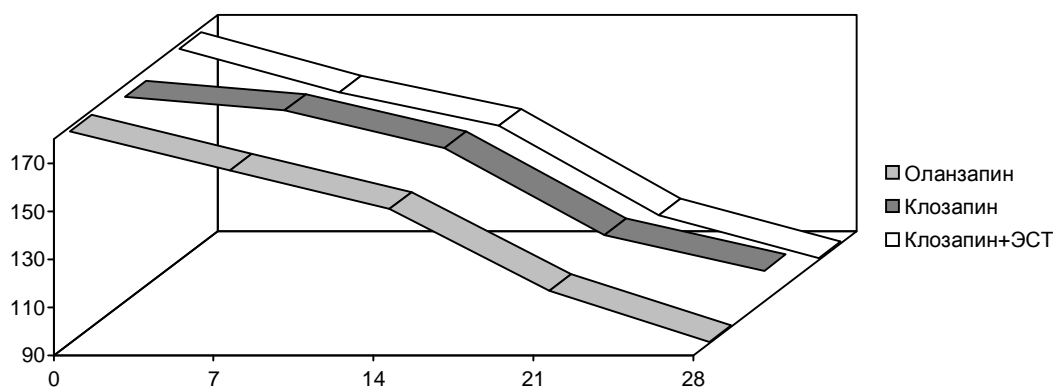


Рис. 4. Динамика общего показателя шкалы PANSS

Динамика общего показателя суммирует описанные выше тенденции. В целом, оланзапин и комбинация клозапина и ЭСТ эффективнее воздействуют на позитивные расстройства, оланзапин – на негативные, а ком-

бинация клозапина и ЭСТ – на расстройства кластера общей психопатологии. Аналогичное заключение позволяет сделать и анализ динамики показателя Шкалы общего клинического впечатления (Рис. 5).

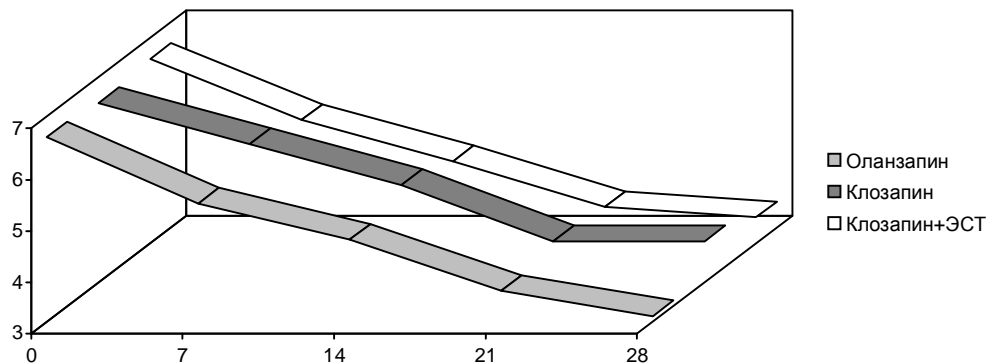


Рис. 5. Динамика показателя Шкалы общего клинического впечатления

Как видно из графика, показатель Шкалы общего клинического впечатления к концу четырех недель терапии находится на уровне слабой степени расстройства для групп 1 и 3 и ближе к умеренной степени в группе 2. Обращает на себя внимание сохранение наклона кривой с 21 дня в группе 1 и 3 при выравнивании ее в группе 2. Анализ динамики показателей Шкалы общего клинического впечатления и PANSS красноречиво свидетельствует о заметно большей эффективности оланзапина и комбинации клозапина и ЭСТ, по сравнению с монотерапией клозапином.

При этом оланзапин позволяет эффективнее воздействовать на негативную шизофреническую симптоматику.

Спектр побочных эффектов, возникавших у пациентов трех обследованных групп, представлен на рисунке 6, отражающем выраженность расстройств по шкале UKU к 28 дню терапии. На графиках отражены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Ни в одной из групп пациентов не было зарегистрировано значимых экстрапирамидных расстройств, аллергических реакций или изменения массы тела.

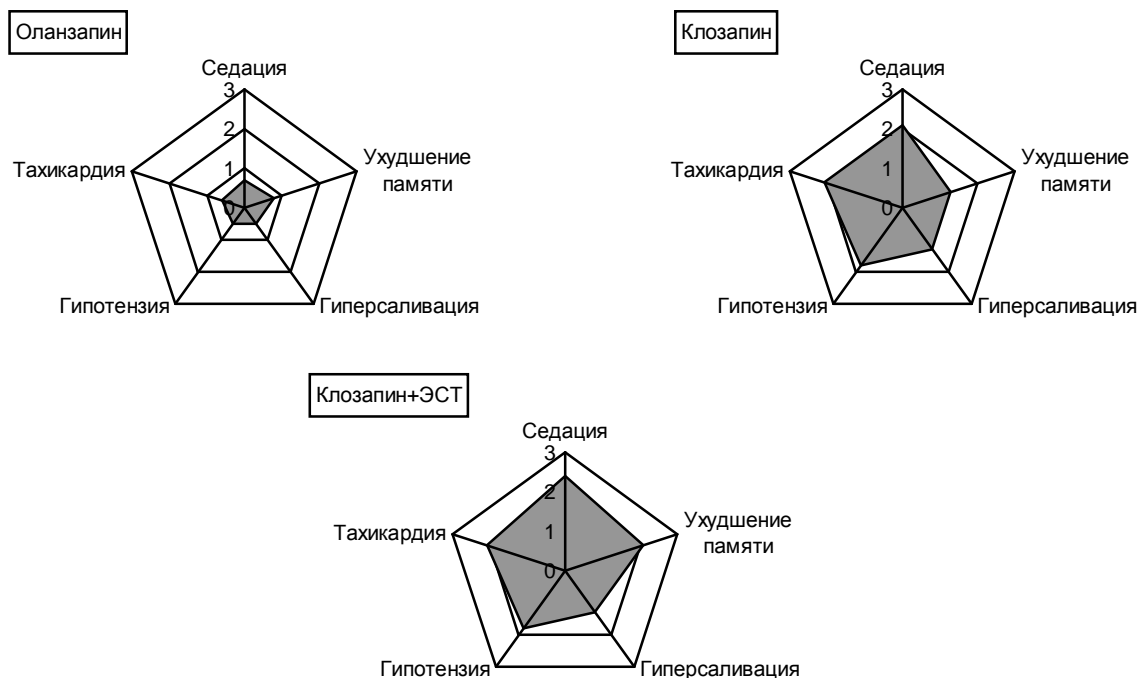


Рис. 6. Профиль побочных эффектов по шкале UKU к 28 дню терапии

Очевидно, что профиль побочных эффектов оланзапина является наиболее благоприятным, клозапин гораздо чаще вызывает избыточную седацию, ортостатические нарушения и гиперсаливацию, при комбинации клозапина и ЭСТ усиливается седация и беспокоящее пациентов транзиторное снижение памяти.

Проведенное исследование показало, что оланзапин в терапии резистентной шизофрении по эффективности не только превосходит клозапин, но и сравним с комбинированной терапией клозапином и ЭСТ. При этом оланзапин позволяет эффективнее воздействовать на негативную симптоматику. Профиль побочных эф-

фектов оланзапина намного благоприятнее, чем у клозапина и, особенно, комбинации клозапина и ЭСТ. Сказанное позволяет говорить об оланзапине, как об эффективном и безопасном средстве терапии резистентной шизофренической симптоматики. В случаях с выраженностью рас-

стройств кластера общей психопатологии, включая аффективные расстройства, импульсивность, выраженную тревогу интересным и перспективным, на наш взгляд, может быть комбинированное применение оланзапина и электросудорожной терапии.

О.Г. Студзінський, Т.М. Мангуш, О.О. Обметиця, Н.В. Бурцева, Д.В. Судья

ОЛАНЗАПИН, КЛОЗАПИН ТА ЕЛЕКТРОСУДОМНА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ

Донецька обласна клінічна психіатрична лікарня

Під час чотирьохтижневого дослідження були обстежені 43 пацієнта, хворі на резистентну шизофренію. 16 пацієнтів на протязі 4 тижнів отримували монотерапію оланзапином (Зіпрекса® Eli-Lilly) у дозі 5 – 15 мг на добу, 12 пацієнтів отримували монотерапію клозапином у дозі 75 – 600 мг на добу, 15 пацієнтів отримували клозапин у дозі 75 – 600 мг на добу разом із біполярною електросудомною терапією через день (4 – 8 сеансів на курс терапії). Ефективність терапії оцінювалась за шкалами CGI та PANSS до початку терапії, на 7, 14, 21 та 28 дні лікування. Структура побічних ефектів оцінювалась за шкалою UKU. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2004. — № 4 (14). — С. 122-126)

O.G. Studzinski, T.N. Mangush, A.A. Obmetitsa, N.V. Burtseva, D.V. Sudya

OLANZAPINE, CLOZAPINE AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN TREATMENT OF A REFRACTORY SCHIZOPHRENIA: EFFICIENCY AND SAFETY

Donetsk regional clinical insane hospital

During four-week research of efficiency and the safety olanzapine, clozapine and electroconvulsive therapy were surveyed 43 patients with refractory schizophrenia. From them 16 patients during 4 weeks received as monotherapy olanzapine (Zyprexa® Eli-Lilly) in a dose from 5 up to 15 mg per day, 12 patients received as monotherapy clozapine in a dose from 75 up to 600 mg per day, 15 patients received clozapine in a dose from 75 up to 600 mg per day in a combination with bipolar electroconvulsive therapy spent in day (from 4 up to 8 sessions on a course of treatment). The efficiency of therapy was estimated by the Scale of general clinical impression and PANSS in the beginning of research and on 7, 14, 21, 28 days of therapy, the structure of side effects was studied on a scale UKU. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2004. — № 4 (14). — P. 122-126)

Литература

1. Benatov R., Sirota P., Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. // *Convuls. Ther.*-1996.-vol.12(2).-P.117-121
2. Bhana N.; Foster R.H.; Olney R.; Plosker G.L. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. // *Drugs* 2001;61(1):111-61
3. Bhatia S.C., Bhatia S.K., Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. // *J. ECT.*-1998.-vol.14(4).-P.280-283
4. Cuesta M.J.; Peralta V.; Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. // *Schizophr. Res.* 2001 Mar 1;48(1):17-28
5. Dossenbach M.R.K.; Beuzen J.N.; Avnon M.; Belmaker RH; Elizur A; Mark M; Munitz H; Schneidman M; Shoshani D; Kratky P; Grundy SL; Tollefson GD. The effectiveness of olanzapine in treatment-refractory schizophrenia when patients are nonresponsive to or unable to tolerate clozapine. // *Clin. Ther.* 2000 Sep;22(9):1021-34
6. Hamilton S.H.; Edgell E.T.; Revicki D.A.; Breier A. Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000 Sep;15(5):245-55
7. Kopelowicz A.; Zarate R.; Tripodis K.; Gonzalez V.; Mintz J. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. // *Am. J. Psychiatry* 2000 Jun;157(6):987-93
8. Мошевитин С.Ю. Место электросудорожной терапии в современном лечении эндогенных психозов. // *Журнал неврологии и психиатрии.* - Москва. - 1989. - т. 89. - N 3. С. 145 - 153.
9. Сницаренко А.С., Мангуш Т.Н., Обметиця А.А., Тахташова Д.Р., Бурцева Н.В., Судья Д.В. Оланзапин и классические нейролептики в терапии расстройств шизофренического круга (краткосрочное сравнительное исследование). // *Укр. вісн. психоневрол.* – том 10, вип. 2 (31) – 2002 – С. 144 – 6.
10. Сницаренко А.С., Мангуш Т.Н., Обметиця А.А., Тахташова Д.Р., Бурцева Н.В., Судья Д.В. Оланзапин, рисперидон и классические нейролептики в терапии расстройств шизофренического круга (краткосрочное сравнительное исследование). // *Архив психиатрии.* К. 2002 №3 (30). - С. 148-52.

Поступила в редакцию 13.05.2004