

препарата Топамакс® в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топамакс® постепенно отменяли в течение 2–8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс®, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может потребоваться от 10 до 15 дней, в отличие от 4–8 дней у больных с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клиничес-

кий эффект (т. е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может потребоваться более продолжительное время.

При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Продолжительность противоэпилептической терапии должна соответствовать определенным срокам, установленным для каждой отдельной формы эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ежегодная конференция Американского общества по лечению эпилепсии. – Вашингтон, Колумбия. – 2005.
2. Шрайнер, А. Длительное наблюдение за пациентами с эпилепсией при монотерапии топираматом (топамаксом) / А. Шрайнер // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46 (suppl. 8). – P. 186.
3. Gilliam F. D., et al. // *Neurology*. – 2003. – № 60. – P. 196–202.

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ АТИПИЧНЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ НА ПРИМЕРЕ ОЛАНЗАПИНА (ПАРНАСАН)

Н. Я. Оруджев, Н. С. Можаров

Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, аффективной и т. д.) и негативной (апатия, абulia, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (память, внимание, мышление).

Основная группа психофармакологических средств, применяемых для лечения больных шизофренией, – антипсихотические средства (нейролептики).

Нейролептики оказывают многогранное влияние на организм. К их основным фармакологическим особенностям относятся своеобразное успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбужде-

ния и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности. Они способны подавлять бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы и оказывать лечебный эффект у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями.

В физиологических механизмах центрального действия нейролептиков существенное значение имеет торможение ретикулярной формации мозга и ослабление ее активирующего влияния на кору больших полушарий. Разнообразные эффекты нейролептиков связаны также с воздействием на возникновение и проведение возбуждения в разных звеньях центральной и периферической нервной системы.

Нейролептики изменяют нейрохимические (медиаторные) процессы в мозге: дофаминер-

гические, адренергические, серотонинергические, ГАМКергические, холинергические, нейропептидные и другие. Разные группы нейролептиков и отдельные препараты различаются по влиянию на образование, накопление, высвобождение и метаболизм нейромедиаторов и их взаимодействие с рецепторами в разных структурах мозга, что существенно отражается на их терапевтических и фармакологических свойствах.

Нейролептики разных групп блокируют дофаминовые (D_2) рецепторы разных структур мозга. Полагают, что это обуславливает в основном антипсихотическую активность, тогда как угнетение центральных норадренергических рецепторов (в частности, в ретикулярной формации) – лишь седативную. С угнетением медиаторной активности дофамина связано в значительной мере не только антипсихотическое влияние нейролептиков, но и вызываемый ими нейролептический синдром (экстрапирамидные расстройства), объясняемый блокадой дофаминергических структур подкорковых образований мозга (черная субстанция и полосатое тело, бугорная, межлимбическая и мезокортикальная области), где локализовано значительное количество дофаминовых рецепторов.

Антипсихотические препараты (антипсихотики, нейролептики) второго поколения в настоящее время рассматриваются как стандарт терапии тяжелых психотических состояний. Считается, что антипсихотики второго поколения, по крайней мере, так же эффективны, как и антипсихотики первого поколения в отношении редукции позитивных и негативных симптомов заболевания. При этом прием препаратов второго поколения часто приводит к улучшению нейрокогнитивного функционирования (высших психических функций), и эти препараты отличаются более благоприятным профилем побочных эффектов и лучшей переносимостью. Это позволяет предположить возможность улучшения связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL), которое рассматривается как наиболее важный критерий исхода терапии с точки зрения пациентов [2].

В данной статье рассматриваются результаты лечения больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра при применении оланзапина (парнасан) и других нейролептиков.

Оланзапин (парнасан) – может классифицироваться как антагонист серотонина, поскольку имеет значительное сродство к 5-НТ2а и D2. Однако оланзапин, как полагают, имеет также фармакологию с активностью к 5-НТ2с, 5-НТ3-, 5-НТ6-, α_1 , D1-, D4-, M1- и H1-рецепторам. Исследования, использующие позитронную эмиссионную томографию (positron emission tomography, PET), указывают на то, что в эффективном диапазоне дозы оланзапин занимает около 43–80 % D2- и практически насыщает 5-НТ2А-рецепторы. Эти данные предполагают, что его антипсихотическая эффективность связана с большей активностью в отношении рецепторов дофамина.

В нескольких больших клинических исследованиях оланзапин показал эффективность при лечении позитивных, негативных и депрессивных симптомов шизофрении. В самом большом ($n = 1996$) многоцентровом исследовании, в котором сравнивали оланзапин в дозе 5–20 мг/день с галоперидолом в дозе 5–20 мг/день, оланзапин был более эффективен в улучшении позитивных, негативных и депрессивных симптомов. При использовании в качестве критерия клинической эффективности реакции 40 % сокращения всех симптомов от исходных оценок по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), 35 и 52 % пациентов, леченных галоперидолом и оланзапином соответственно, классифицировались как отвечающие на лечение. Также было отмечено реальное улучшение негативных симптомов с уменьшением на 4,5 пункта по PANSS у леченных оланзапином пациентов, по сравнению с уменьшением на 3,2 пункта у больных, получающих галоперидол. Это улучшение негативных симптомов было в дальнейшем проанализировано с помощью патоаналитического метода, исследующего относительный вклад первичных и вторичных компонентов негативных симптомов в общее снижение негативных симптомов [3].

Существует несколько исследований, хорошо рассмотренных Sharma с соавт., в которых показана способность оланзапина улучшать когнитивную функцию у больных шизофренией, хотя и в небольшой степени. Purdon с соавт. сообщили о значительном превосходстве оланзапина по сравнению с галоперидолом по ряду когнитивных показателей. Bilder с соавт. также сообщили о улучшении когнитивной функции у больных, получающих оланзапин, клозапин или

рисперидон по сравнению с галоперидолом. Эти данные пациентов важны в связи с растущей ролью когнитивного дефицита в развитии шизофрении. Wagner с соавт. сообщили о 8-недельном исследовании оланзапина в дозе 10 мг/день по сравнению с амисульпридом в дозе 400–800 мг/день. Отмечено умеренное улучшение когнитивной функции, аналогичное полученному в предыдущих исследованиях когнитивных эффектов ААП.

Lindenmeyer с соавт. проанализировали данные сравнительных исследований оланзапина, клозапина, рисперидона и галоперидола для оценки структуры терапевтической реакции. Факторный анализ в исходной и конечной точках указал на сходную структуру фактора PANSS во всех группах лечения. Однако структура улучшения различалась. В частности, АА II показали значительное улучшение позитивного и когнитивного синдромальных доменов и домена депрессии/беспокойства. Клозапин и оланзапин улучшили домен негативных симптомов, тогда как отдельно клозапин улучшил домен симптомов возбуждения.

В данное время накапливается информация об эффективности оланзапина при поддерживающей терапии. Результаты двойных слепых продолжений трех острофазовых исследований применения оланзапина по сравнению с галоперидолом подтверждают эффективность оланзапина в качестве поддерживающей терапии при шизофрении. В общем 50 % леченных оланзапином пациентов (по сравнению с 42 % леченных галоперидолом пациентов) завершили 1-летнюю поддерживающую фазу без рецидива, у 14 % произошел рецидив (по сравнению с 19 % в группе галоперидола) и 36 % прекратили лечение вследствие других причин. В другом исследовании сообщали о 6-месячной кумулятивной частоте рецидива в группе оланзапина 5,5 % по сравнению с частотой в группе плацебо 55,2 %.

Злокачественное течение шизофрении требует раннего распознавания и эффективного лечения этого состояния. Предположение, что АА II могут предотвратить ухудшение болезни и/или являются поддерживающим терапевтическим способом лечения – интересная, но пока еще не доказанная гипотеза. Однако существуют новые данные об использовании АА II при первом приступе психоза и продромальных состояниях. Информация об использова-

нии оланзапина получена из нескольких анализов и исследований первого приступа шизофрении. Sanger с соавт. оценивали субпопуляцию пациентов с первым приступом ($n = 83$) из большого многоцентрового двойного слепого 6-недельного исследования острого лечения оланзапином (средняя доза 11,5 мг/день) по сравнению с галоперидолом (средняя доза 10,1 мг/день). Результаты были сопоставимы с результатами основного исследования, оланзапин доказал превосходство над галоперидолом по действию на позитивные, негативные и депрессивные симптомы у пациентов с первым приступом. Оланзапин также хорошо переносился. Натуралистическое исследование, сравнивающее оланзапин и нейролептики I поколения, выявило 77 % ответивших на лечение среди больных, получавших оланзапин ($n = 89$), по сравнению с 54 % ответивших на лечение среди больных, получавших препараты I поколения ($n = 69$). В этом исследовании новые ЭПС возникли или ранее существующие ухудшились у 55 % пациентов, получавших препараты I поколения, по сравнению с 13 % пациентов, получавших оланзапин.

Более агрессивное начальное дозирование оланзапина в острых ситуациях, так же как наличие пероральных растворимых и короткодействующих внутримышечных форм, сфокусировало интерес на роли оланзапина в лечении остро ажитированных (возбужденных) пациентов. Внутримышечная форма оланзапина также эффективна при острой агрессии у больных с шизофренией. Wright с соавт. исследовали эффективность и переносимость оланзапина 10 мг внутримышечно и галоперидола 73 мг внутримышечно в течение 24 ч в плацебо-контролируемом исследовании остро ажитированных пациентов с шизофренией. Оба препарата превосходили плацебо в ослаблении ажитации, а оланзапин превосходил галоперидол по показателю компонента возбуждения PANSS и другим показателям ажитации через 15, 30 и 45 минут. ЭПС в течение лечения внутримышечными инъекциями оланзапина были незначительны (включая отсутствие дистонии), тогда как внутримышечное введение галоперидола вызвало ожидаемую частоту ЭПС (включая 7 % дистонии). В другом исследовании несколько доз оланзапина (2, 5, 5, 7,5 и 10 мг) сравнивали с галоперидолом 7,5 мг и плацебо у остро ажитированных пациентов с шизофре-

нией в течение 24 часов. В исследовании выявлена дозозависимая связь внутримышечного введения оланзапина во всем диапазоне дозы, с общей эффективностью, сопоставимой с внутримышечным введением галоперидола. Оланзапин в дозе 10 мг внутримышечно имел более быстрое начало действия и превосходил галоперидол по более селективным показателям ажитации. В целом оланзапин хорошо переносился, без развития острой дистонии (которая была отмечена у 5 % леченных галоперидолом пациентов) и с меньшей частотой вызванного лечением паркинсонизма (2,9 % по сравнению с 16,7 % для оланзапина 10 мг и галоперидола 7,5 мг соответственно).

При исследовании эффективности оланзапина и кветиапина, оланзапин был более эффективен, чем кветиапин при оценке общего психического состояния (суммарная оценка по PANSS) и продуктивной симптоматики. Меньшее число пациентов, принимавших оланзапин, досрочно прекратило участие в исследованиях, что объясняется авторами главным образом более высокой эффективностью препарата (меньшее число больных на оланзапине выбыло из исследований вследствие недостаточной результативности лечения при отсутствии различий в количестве прекративших участие в исследованиях из-за побочных эффектов терапии). В единственном исследовании, в котором оценивалось социальное функционирование больных, было выявлено преимущество оланзапина над кветиапином при отсутствии, однако, различий в показателях качества жизни. Меньшее количество больных в группе оланзапина повторно госпитализировалось. Кветиапин в меньшей степени вызывал экстрапирамидную симптоматику, увеличение уровня пролактина и глюкозы, сексуальные побочные эффекты и прибавку в весе, что указывает на более благоприятный профиль побочных эффектов у данного препарата по сравнению с оланзапином. В то же время в случаях применения последнего удлинение интервала QTc было выражено в меньшей степени, что делает, по мнению авторов, данный препарат более предпочтительным у больных с аритмией [1].

Оланзапин обнаруживал лучшие результаты при оценке общего психического состояния, однако по влиянию на отдельные проявления заболевания отличия отсутствовали. Меньшее

количество больных, принимавших оланзапин, преждевременно прекратили участие в исследованиях как в целом, так и вследствие недостаточной эффективности терапии (различий в отношении исключения из исследований вследствие побочных эффектов выявлено не было). Пациенты, получавшие оланзапин, имели лучшие показатели качества жизни, но близкие результаты в плане влияния на когнитивную функцию. Также был выявлен сходный уровень регоспитализаций. При приеме оланзапина в большем числе случаев обнаруживалась прибавка в весе и метаболические проблемы (увеличение уровня холестерина и глюкозы). При назначении рисперидона чаще выявлялись экстрапирамидные побочные эффекты, и пациенты в большем числе случаев принимали корректеры; также отмечался более высокий уровень пролактина и сексуальные нарушения (расстройство эякуляции у мужчин и аменорея у женщин).

Атипичные антипсихотики-нейролептики проявляют себя как эффективная и хорошо переносимая монотерапия или как дополнительная терапия при лечении биполярного расстройства. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях были изучены несколько препаратов для того, чтобы определить их роль в лечении острой мании и поддерживающем лечении биполярного расстройства. Оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол и zipразидон были одобрены FDA для лечения острого биполярного расстройства; оланзапин и кветиапин – для поддерживающей терапии биполярного расстройства. Кроме того, комбинация оланзапина/флуоксетина одобрена для использования при биполярной депрессии. Существуют значительные и накапливающиеся данные о роли оланзапина в лечении биполярной мании, включая некоторые исследования прямого сравнения оланзапина с общепринятыми препаратами, стабилизирующими настроение. Рандомизированное многоцентровое 12-недельное исследование оланзапина 5–25 мг (доза разделена на 2 приема) показало наличие эффективности, эквивалентной 750–3250 мг вальпроевой кислоты (доза разделена на 2 приема) при лечении пациентов (n = 120), госпитализированных с острой манией. В отличие от предыдущих исследований, в которых изучались нижние средние дозы вальпроевой кислоты,

стратегия дозирования соответствовала текущей клинической практике. Не было отмечено никакого значительного различия при лечении острого психоза. Увеличение массы тела при приеме оланзапина было на 15 % выше, чем у пациентов, принимавших вальпроевую кислоту. Короткое (12-недельное) сравнительное исследование оланзапина 5–20 мг/день и галоперидола 3–15 мг/день у пациентов с острой манией показало превосходящий эффект у леченных оланзапином пациентов, особенно у пациентов без психотических признаков. Однако лечение оланзапином было связано с большим увеличением массы тела (2,82 кг по сравнению с 0,02 кг соответственно). В исследовании комбинации оланзапина и флуоксетина у пациентов с биполярной депрессией I типа комбинированная терапия превосходила монотерапию оланзапином (и плацебо). В целом профиль нежелательных эффектов комбинированной терапии и монотерапии был сходным. Будет интересно наблюдать эффективность и переносимость этой новой комбинации в клиническом использовании. Vieta с соавт. сообщили о данных, собранных из ранее упомянутых двойных слепых исследований применения оланзапина при мании и этого 1-летнего открытого продленного исследования. Пациенты с быстрой сменой циклов биполярного расстройства I типа показали худшие острые и долговременные ре-

зультаты, чем пациенты с небыстрой сменой циклов в течение лечения оланзапином.

По мнению Kinon (2000) и Ganguli (2002), 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 одновременным одномоментным назначением оланзапина в терапевтической дозе. Его преимуществами перед другими вариантами являлись как эффективная редукция показателей, так и положительный профиль ЭПС-симптоматики, редуцировавшейся в результате проведенной замены. Указывается, что именно постепенная отмена первоначально назначенного антипсихотического препарата позволяет минимизировать вышеупомянутые риски, связанные с возможностью возникновения «лекарственно-го рикошета».

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 (Masand, 2005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Оланзапин в сравнении с другими атипичными антипсихотиками при лечении шизофрении // К. Комосса, К. Руммель-Клюге, Х. Хангер и др.
2. Appelberg, B. Is it worth while changing clinically stable schizophrenic out-patients with mild to moderate residual symptoms and/or side effects from conventional to atypical antipsychotics? A prospective, randomized study with olanzapine / B. Appelberg, K. Tuisku, G. Joffe // Eur. Psychiatry. – 2004. – Vol. 19. – P. 516–518.
3. Buckley, P. F. Оланзапин: критический обзор последней литературы (расширенный реферат) / P. F. Buckley. – Медицинский колледж Джорджии, США.
4. Masand, P. S. A review of pharmacologic strategies for switching to atypical antipsychotics. Prim Care Companion / P. S. Masand // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – № 7. – P. 121–129.
5. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia / K. Komossa, C. Rummel-Kluge, H. Hunger, et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010 (Issue 3).
6. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study / B. J. Kinon, J. Volavka, V. Stauffer, et al. // J. Clin. Psychopharmacol. – 2008. – № 28 (4). – P. 392–400.
7. Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine / B. J. Kinon, B. R. Basson, J. A. Gilmore, et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2000. – № 61. – P. 833–840.