

*О. Г. Студзинский, Т. Н. Мангуш, А. А. Обметица*  
Областная клиническая психиатрическая больница (г. Донецк)

## ИНЪЕКЦИИ ОЛАНЗАПИНА КАК СРЕДСТВО ВЫБОРА ПРИ ОСТРОМ ПСИХОТИЧЕСКОМ ЭПИЗОДЕ

С течением времени меняется не только структура психических расстройств, изменяются подходы к их терапии. В подавляющем большинстве случаев госпитализация в психиатрический стационар сегодня обусловлена острой психическим состоянием. Акценты стационарной терапии сместились в сторону быстрого купирования острой психотической симптоматики с последующим переводом пациента на амбулаторный этап либо в отделение реабилитации. Данный подход оказывается не только экономически более оправданным, но и позволяет сократить всегда тягостный для пациента госпитальный этап. В такой ситуации, естественно, повышаются требования к качеству диагностики, эффективности и переносимости средства терапии острого психотического эпизода.

Сегодня атипичные антипсихотики активно вытесняют традиционные нейролептики. Причин много: в первую очередь, хорошая переносимость атипичных антипсихотиков помогает расположить пациента к терапии; во-вторых, эффективность новых антипсихотиков доказано эквивалентна эффективности традиционных нейролептиков, как при острых эпизодах, так и при длительной терапии ремиссии; в-третьих, стимулирующий эффект атипичных антипсихотиков при отсутствии угнетения когнитивных функций позволяет сохранить и улучшить показатели социального функционирования пациентов [1—4]. Несмотря на бытующее среди психиатров мнение о примерно равной эффективности и сходном профиле активности атипичных антипсихотиков, мы в своих работах [5—7] приводили результаты исследований, показывающих, что атипичные антипсихотики различаются не только по воздействию на тот или иной кластер PANNS, но и по скорости наступления эффекта, по профилю побочных эффектов.

К сожалению, большинство атипичных антипсихотиков доступно только в пероральной форме, что ограничивает возможность их применения у пациентов с острыми психотическими состояниями при отсутствии согласия на прием препарата. Применение атипичного пролонга (Рисполепт КОНСТА™) позволяет улучшить соблюдение режима терапии [8], однако остается необходимость в назначении дополнительного антипсихотика в первые 2—3 недели. И, если для пациентов, согласных на проведение терапии, возможно использование нескольких схем: монотерапия пероральным атипичным антипсихотиком, комбинация перорального атипичного антипсихотика и атипичного пролонга, то для пациентов с отказом от терапии часто применяется устаревшая схема — инъекции классического нейролептика с переходом на пероральный атипичный антипсихотик либо на пролонг (типичный или атипичный). Очевидно, что при такой схеме пациент, не дававший согласия на терапию при госпитализации, не станет доступнее для сотрудничества на фоне экстрапирамидных расстройств и избыточной седации.

В ситуации, когда пациент отказывается от приема пероральных антипсихотиков, а назначение инъекций классических нейролептиков может сформировать стойкое негативное отношение к любой антипсихотической терапии, препаратом выбора является единственный доступный на сегодняшний день инъекционный атипичный антипсихотик — оланзапин (Зипрекса®) 10 мг порошок для инъекций. Пероральный оланзапин на украинском рынке представлен достаточно давно, в своих работах мы проводили сравнительное исследование оланзапина с галоперидолом [5], рисперидоном [6], клозапином и электросудорожной терапией [7]. Оланзапин прекрасно переносится, обладает выраженной общей антипсихотической активностью, способностью быстро купировать психомоторное возбуждение не вызывая избыточной седации и угнетения когнитивных функций, при длительном приеме положительно влияет на расстройства негативного кластера PANSS [6, 7].

Целью настоящего исследования было сравнение эффективности, переносимости и влияния на качество жизни пациентов с острым психотическим эпизодом трех терапевтических стратегий: инъекций классического нейролептика (галоперидола), приема таблетированного атипичного антипсихотика (амисульприда), инъекций атипичного антипсихотика (оланзапина).

В ходе открытого клинического трехнедельного исследования стационарные пациенты с первым или повторными эпизодами шизофрении, острого психотического или шизоаффективного расстройства получали таблетированный амисульприд, инъекции галоперидола либо инъекции оланзапина. Выбор терапии осуществлялся следующим образом: при согласии на прием таблетированного препарата назначался амисульприд, при отказе от приема таблеток назначались инъекции галоперидола или оланзапина в зависимости от доступности препарата, то есть случайным образом. Эффективность терапии оценивалась по шкалам CGI (общего клинического впечатления) и PANSS в начале терапии, на 7, 14 и 21 день. Переносимость терапии оценивалась по шкале UKU (O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech, 1987) в начале терапии, на 7, 14 и 21 день. Качество жизни и функционирования пациентов оценивались, соответственно, по шкалам SF-36 (опросник качества жизни) и GAF (шкала оценки общего функционирования) в начале терапии, на 7, 14 и 21 день. Данные обрабатывались статистически с помощью программы Statistica 5.5 (S/N: AX908A290603AL).

Все 47 пациентов, вошедших в исследование, госпитализировались в стационар по поводу первого или повторного эпизода шизофрении (23 пациента), острого психотического расстройства с симптомами шизофрении (17 пациентов), шизоаффективного расстройства (7 пациентов). По нозологическому, гендерному и возрастному составу группы пациентов были достаточно однородными (см. таблицу).

Состав групп пациентов

Характеристика группы		Амисульприд	Галоперидол	Оланзапин
Количество пациентов в группе		16	16	15
Возраст, годы		21 ± 4,2	22 ± 5,1	22 ± 4,5
Пол	мужской	8	8	7
	женский	8	8	8
Формы патологии	Шизофрения	8	8	7
	Острое психотическое расстройство	6	6	5
	Шизоаффективное расстройство	2	2	3
Первый эпизод		5	6	6
Повторный эпизод		11	10	9

Средняя длительность заболевания у пациентов с повторными эпизодами составила 11 ± 4,2 месяца в группе амисульприда, 10 ± 3,5 месяца в группе галоперидола, 10 ± 5,5 месяца группе оланзапина. Кратность госпитализаций, предшествующих настоящей составила, соответственно: группа амисульприда — 1,2; группа галоперидола — 1,1; группа оланзапина — 1,1. Важно отметить, что отказ от приема пероральных антипсихотиков и, соответственно, назначение инъекций не коррелировали с формой патологии, длительностью заболевания и кратностью госпитализаций и определялись, в большей степени, содержанием психотических переживаний и преморбидными личностными особенностями.

Амисульприд назначался в дозе 200—600 мг в сутки однократно утром (в среднем 420 ± 65 мг), галоперидол — трехкратно в дозе 15—30 мг в сутки (в среднем 18 ± 6,2 мг), оланзапин — однократно утром в дозе 10 мг в сутки. Дополнительно к основной терапии только в группе галоперидола назначался циклодол в дозе 4—6 мг в сутки.

На рисунке 1 представлена динамика общего показателя PANSS в трех группах пациентов.

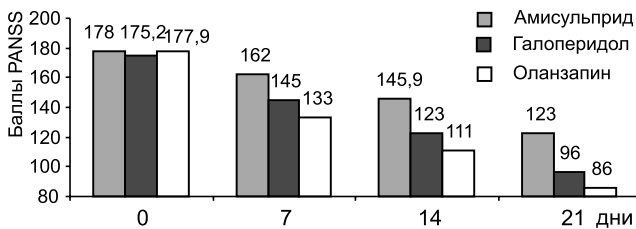


Рис. 1. Динамика показателя PANSS

Как видно из диаграммы, во всех трех группах общий показатель PANSS снизился к третьей неделе терапии на 50—90 пунктов. При этом снижение показателя к третьей неделе составило в группе галоперидола 79,2 ± 5,4 пункта, в группе амисульприда — 54 ± 4,8 пункта, в группе оланзапина — 91,9 ± 7,6 пункта. Уже к седьмому дню терапии снижение показателя в группе галоперидола и оланзапина было достоверно более значимым (амисульприд — 16 ± 7,3 пункта, галоперидол — 30,2 ± 11,2 пункта, оланзапин — 44,9 ± 9,9 пункта). Наиболее значимо во всех группах снизился показатель позитивного кластера и кластера общей психопатологии. Показатель негативного кластера практически не изменился, что согласуется с представлениями о необходимости

длительного приема атипичных антипсихотиков для манифестации стимулирующего эффекта. Динамика общей тяжести психического состояния пациентов, в целом, была сходной с динамикой показателя PANSS (рис. 2).

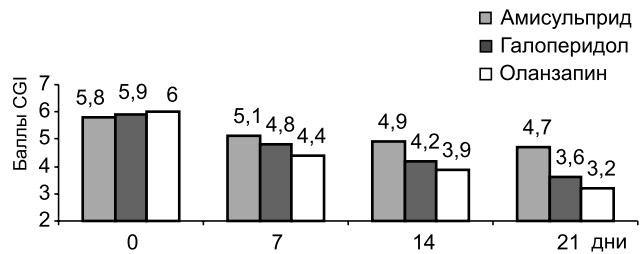


Рис. 2. Динамика показателя CGI

К третьей неделе терапии средний показатель CGI в группе оланзапина приблизился к 3 пунктам — незначительно выраженное расстройство (3,2), в группе галоперидола находился между незначительно выраженным и умеренно выраженным расстройством (3,6), в группе амисульприда находился между умеренно выраженным и отчетливо выраженным расстройством (4,7). С учетом того, что одним из общепринятых критериев ремиссии при психотических состояниях является показатель CGI = 3 и ниже, можно утверждать, что инъекции оланзапина позволяют достичь ремиссии уже к третьей неделе терапии. Если говорить о динамике отдельных симптомов, следует отметить, что наиболее гармоничная редукция симптоматики наблюдалась в группе оланзапина; в группе галоперидола аффективные и психопатологические расстройства купировались медленнее продуктивных; в группе амисульприда выраженность продуктивных, аффективных и поведенческих расстройств снижалась равномерно, но заметно медленнее, чем в двух других группах. Психомоторное возбуждение и импульсивность быстрее купировались в группах оланзапина и галоперидола, в группе амисульприда данные нарушения удерживались на уровне выраженных на 7—10 дней дольше.

Как и следовало предполагать, выраженность побочных эффектов значительно различалась между группой галоперидола и двумя другими группами пациентов. Ни у одного из пациентов групп оланзапина и амисульприда не было отмечено каких-либо экстрапирамидных расстройств. Профили побочных эффектов исследованных препаратов по шкале UKU представлены на рисунке 3.

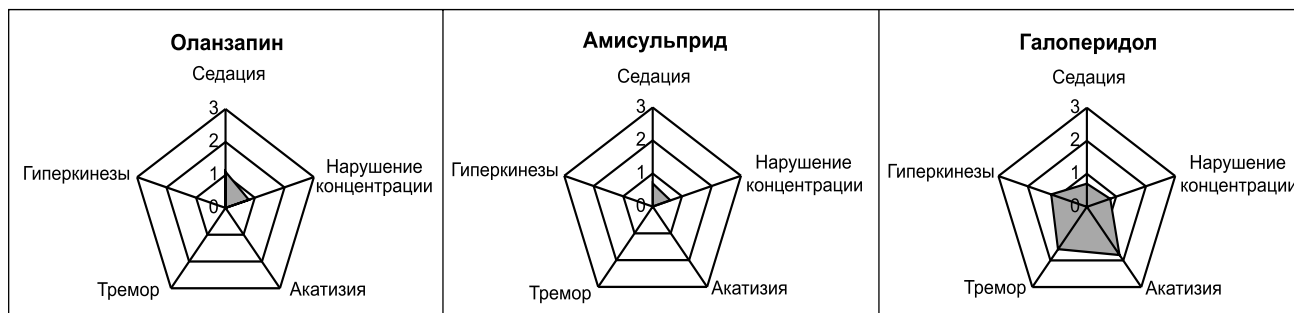


Рис. 3. Профіли побочних ефектів к 21 дню терапії (УКУ)

Седация и, соответственно, нарушения концентрации в группе оланзапина были более выражены, чем в группе amisulprida, однако в группе оланзапина сочетались с быстрым купированием психомоторного возбуждения и нормализацией сна. Преимущества однократного внутримышечного введения оланзапина перед 2—3-кратным введением галоперидола выражались не только в отсутствии уплотнений и болезненности в местах инъекций, но и в меньшей частоте эпизодов агрессивного поведения, в большинстве случаев провоцируемых самой манипуляцией.

Традиционное для долгосрочных исследований изучение качества жизни и функционирования пациентов может быть полезным и в рамках краткосрочных наблюдений. Именно первые недели в стационаре формируют отношение пациента к дальнейшему лечению, и от этого отношения зависит и соблюдение режима терапии и, по большому счету, ее эффективность. Нами использовались два инструмента: GAF (шкала оценки общего функционирования), позволяющая объективно оценить активность пациента и влияние симптомов на жизнедеятельность; опросник SF-36, позволяющий оценить насколько, по мнению пациента, симптомы изменяют его привычную активность. Динамика показателя GAF представлена на рисунке 4.

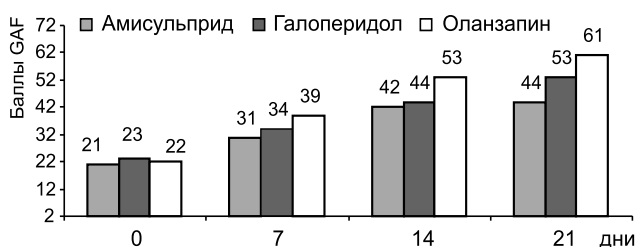


Рис. 4. Динамика показателя GAF

Значительная динамика показателя отмечена во всех трех группах, и если в начале терапии средний балл GAF находился в пределах 21—30 баллов (поведение в значительной степени определяется галлюцинациями или бредом, либо значительно нарушена коммуникативная функция, либо невозможно функционирование в большинстве сфер — бездеятелен, не работает, не выполняет работу по дому, не имеет друзей), то к 21 дню терапии показатель для группы amisulprida составлял  $44 \pm 3,9$  балла (серьезные симптомы либо серьезное нарушение функционирования), для группы галоперидола

$53 \pm 5,1$  балла (умеренно выраженные симптомы либо умеренные нарушения функционирования), для группы оланзапина —  $61 \pm 4,1$  балла (нерезко выраженные отдельные симптомы либо отдельные затруднения в работе, учебе, общении при удовлетворительном общем функционировании). Относительно низкий показатель в группе amisulprida был обусловлен меньшей антипсихотической активностью препарата, показатель в группе галоперидола ухудшался за счет выраженности экстрапирамидных расстройств.

На достоверности обобщенных данных SF-36, безусловно, сказывалась острота психического состояния пациентов, что, впрочем, позволило отметить основные тенденции. Динамика общих средних показателей подшкал общего самочувствия и психического здоровья SF-36 представлена на рисунках 5 и 6.

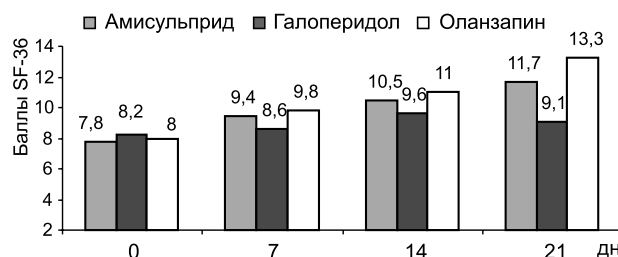


Рис. 5. Динамика показателя общего самочувствия SF-36

Вопросы кластера общего самочувствия предлагают пациенту оценить влияние их соматического здоровья на снижение ежедневной активности (в сумме 4 балла: постоянно влияет, в сумме 20 баллов: не влияет). Очевидно, что экстрапирамидная симптоматика в группе галоперидола трактовалась пациентами именно как нарушение соматического здоровья, что и определяло более низкий показатель в данной группе. Группы amisulprida и оланзапина мало отличались, что согласуется с хорошей переносимостью обоих препаратов.

Кластер психического здоровья включает вопросы, позволяющие оценить взгляд пациента на имеющуюся симптоматику, при этом для интерпретации результатов имеет значение как объективная оценка выраженности симптоматики, так и критичность пациента. Пациенту предлагается ответить, как часто он переживает те или иные эмоции и мысли. Максимальная выраженность симптоматики по данному кластеру — 7 баллов, отсутствие симптоматики — 35 баллов (рис. 6).

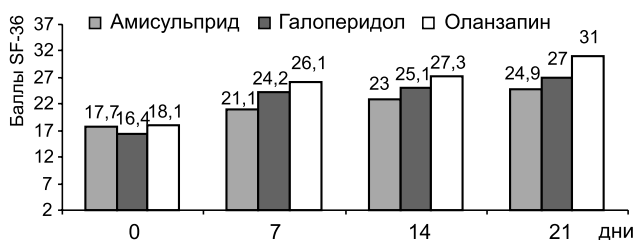


Рис. 6. Динаміка показателя психического здоровья SF-36

С учетом того, что наибольшая часть вопросов данного кластера SF-36 относится к настроению, динамика общего балла напоминала динамику показателя PANSS, особенно по кластеру общей психопатологии. Результат группы галоперидола несколько превосходил показатель группы амисульприда, однако уступал группе оланзапина, что очевидно связано с лучшей переносимостью последнего.

Проведенное исследование показало преимущества назначения инъекций оланзапина при острых психотических состояниях и перед инъекционным галоперидолом, и перед таблетированным амисульпридом. Инъекции оланзапина по антипсихотической активности не уступают инъекциям галоперидола и заметно превосходят амисульприд, что подтверждается динамикой показателей PANSS и CGI. Инъекции галоперидола переносятся заметно хуже оланзапина и амисульприда, в первую очередь, за счет экстрапирамидной симптоматики. Качество жизни и уровень функционирования пациентов определяется как выраженностью симптоматики, так и выраженностью побочных эффектов, естественно, что именно инъекции оланзапина наиболее позитивно влияли на показатели GAF и SF-36.

Дополнительным преимуществом инъекционного оланзапина является возможность назначения один раз в сутки, что снижает вероятность агрессивных действий пациентов, часто провоцируемых именно инъекциями.

**О. Г. Студзінський, Т. М. Мангуш, О. О. Обметица**  
**Ін'єкції оланзапіну як засіб вибору**  
**при гострих психотичних розладах**

Обласна клінічна психіатрична лікарня (м. Донецьк)

У ході тритижневого дослідження були обстежені 47 пацієнтів з гострими психотичними епізодами, в тому числі із шизофренією — 23, гострими психотичними розладами — 17, шизоафективним розладом — 7 осіб. 15 пацієнтів на протязі трьох тижнів отримували монотерапію ін'єкційним оланзапіном у дозі 10 мг на добу, 16 пацієнтів отримували монотерапію амисульпридом у дозі 200—600 мг на добу, 16 пацієнтів отримували ін'єкції галоперидолу тричі на добу у дозі 15—30 мг на добу. Ефективність терапії оцінювалась за шкалами CGI та PANSS до початку терапії, на 7, 14 та 21 день лікування. Структура побічних ефектів оцінювалась за шкалою UKU. Якість життя та функціонування пацієнтів оцінювались за шкалами SF-36 та GAF.

Проведене дослідження показало переваги призначення ін'єкцій оланзапіну при гострих психотичних станах і перед ін'єкційним галоперидолом, і перед таблетованим амисульпридом. Ін'єкції оланзапіну є оптимальним вибором для пацієнтів з першими і повторними гострими психотичними епізодами. Висока ефективність і хороша переносимість препарату дозволяють швидко досягнути контролю над продуктивною симптоматикою, позитивно впливають на якість життя і рівень функціонування.

Можно утверждать, что инъекции оланзапина являются оптимальным выбором для пациентов с первыми и повторными острыми психотическими эпизодами. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата позволяют быстро добиться контроля над продуктивной симптоматикой, положительно влияют на качество жизни и уровень функционирования, что служит залогом приверженности пациента к дальнейшей терапии.

**Список литературы**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Сницаренко А. С., Мангуш Т. Н., Обметица А. А. и др. Оланзапин и классические нейролептики в терапии расстройств шизофренического круга (краткосрочное сравнительное исследование) // *Український вісник психоневрології*. — Т. 10, вип. 2 (31). — 2002. — С. 144—146.
6. Сницаренко А. С., Мангуш Т. Н., Обметица А. А. и др. Оланзапин, рисперидон и классические нейролептики в терапии расстройств шизофренического круга (краткосрочное сравнительное исследование) // *Архив психиатрии*. — К., 2002, № 3 (30). — С. 148—152.
7. Студзінський О. Г., Мангуш Т. Н., Обметица А. А. и др. Оланзапин, клозапин и электросудорожная терапия в лечении резистентной шизофрении // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. — № 4 (14). — 2004. — С. 122—126.
8. Судья Д. В., Мангуш Т. Н. Терапевтические стратегии при шизофрении: перспективы применения атипичного пролонга. (Обзор литературы) // *Український вісник психоневрології*. — Т. 13, вип. 3 (44). — 2005. — С. 84—87.

Надійшла до редакції 09.08.2006 р.

**O. G. Studzinskiy, T. N. Mangush, A. A. Obmetitsa**  
**Injections of olanzapine like a means of choice**  
**for acute psychotic disorders**

Donets'k regional clinical mental hospital (Donets'k)

During three-week research of efficiency and the safety injections of olanzapine, injections of haloperidole and the tablets of amisulpride were surveyed 46 patients suffering by a acute psychotic episodes: schizophrenia — 23, acute psychotic disorders — 17, schizo affective disorder — 7. From them 15 patients during 3 weeks received as monotherapy injections of olanzapine in a dose 10 mg per day, 16 patients received as monotherapy amisulpride in a dose 200—600 mg per day, 16 patients received injections of haloperidole in a daily dose from 15 up to 30 mg. The efficiency of therapy was estimated on a CGI and PANSS in the beginning of research and on 7, 14 and 21 days of therapy, the structure of side-effects was studied on a scale UKU, the quality of life and the functioning was studied on scales SF-36 and GAF.

The investigation carried out demonstrated benefits of olanzapine injections as compared with both haloperidol injections and amisulprid in tablets. Olanzapine injections are an optimal choice for patients with first and recurrent acute psychotic episodes. A high efficacy and a good tolerability of this medication allow us to achieve a productive symptom control quickly, and influence positively on quality of life and level of functioning.