

УДК 616.89-008.441.1-07-08:615.214

*Л. Н. Юр'єва, А. И. Мамчур***НАДЁЖНЫЕ ТРАДИЦИИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ: ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛАФРЕНА.****Сообщение 1:****КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФЕНОМЕНОЛОГИЯ***Л. М. Юр'єва, О. Й. Мамчур***Надійні традиції та нові можливості: фармакотерапевтичні особливості застосування Золафрену.****Повідомлення 1:****Клінічна фармакологія і феноменологія***L. M. Yuryeva, A. Yo. Mamchur***Reliable traditions and new opportunities: pharmacotherapeutic application features Zolafren.****Message 1:****Clinical pharmacology and phenomenology**

В статье рассмотрены и обобщены данные о различных аспектах применения нового антипсихотика второго поколения золафрена (оланзапина). Рассмотрены вопросы влияния золафрена на нейрофизиологические параметры (в частности ЭЭГ). Обсуждается вопрос комплексной терапии золафрена с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и другими препаратами. Эти данные могут быть использованы при построении лечебно-реабилитационных программ для больных согласно алгоритмам, описанным нами ранее.

Ключевые слова: антипсихотик, фармакотерапевтические особенности, золафрен, комплексная терапия

У статті розглянуто та узагальнено дані про різні аспекти застосування нового антипсихотика другого покоління золафрену (оланзапіну). Розглянуто питання впливу золафрену на нейрофізіологічні параметри (зокрема ЕЕГ). Обговорюється питання комплексної терапії золафрену з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІОЗС) та іншими препаратами. Ці дані можуть бути використані під час побудови лікувально-реабілітаційних програм для хворих згідно з алгоритмами, описаними нами раніше.

Ключові слова: антипсихотик, фармакотерапевтичні особливості, золафрен, комплексна терапія

The article reviews and summarizes data on various aspects of the use of the new antipsychotics of the second generation of zolafren (olanzapine). The questions of influence of zolafrene on neurophysiological parameters (in particular, EEG) are considered. The issue of complex therapy of zolafren with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other drugs is discussed. These data can be used in the construction of treatment and rehabilitation programs for patients according to the algorithms described by us earlier.

Key words: antipsychotic, pharmacotherapeutic features, zolafren, complex therapy

Окончание XX века, помимо прочего, ознаменовалось появлением и быстрым распространением в практической психиатрии антипсихотических препаратов с новыми свойствами [1]. Прежде всего потребителей психиатрических услуг привлекало отсутствие, практически всегда, при применении этих препаратов в терапевтических дозах, специфических неврологических и соматических (так называемых нейролептических) побочных эффектов, свойственных традиционным антипсихотикам (нейролептикам), а для специалистов послужило основанием называть их атипичными нейролептиками. В последующем стали чаще пользоваться термином атипичные антипсихотики для их обозначения. Позже были описаны и другие свойства «атипиков»: влияние на так называемую «негативную симптоматику» больных шизофренией (что позволило обсуждать «перспективы выздоровления» для этой категории больных за счет минимизации вызванных болезнью изменений личности) и аффективные нарушения у больных с различными психическими и поведенческими расстройствами (антидепрессивный, антиманиакальный и нормотимический эффекты); способность восстанавливать когнитивные функции, улучшать социальное функционирование и повышать качество жизни психически больных. Данные клинические особенности выдвинули «атипики» в число препаратов первой линии в лечении острой и хронической психотической симптоматики, использование термина атипичные антипсихотики стало нецелесообразным

и в профессиональную лексику вошел термин антипсихотики второго поколения (АП 2) [2—5].

Одним из первых АП 2, вошедших в клиническую практику и почти два десятка лет доказывающий свою надежность, был оланзапин [6]. За это время накоплен огромный клинический опыт в применении оланзапина у больных шизофренией и другими психозами, аффективными расстройствами, органическими и личностными расстройствами, в наркологической практике. Уровень доказательности при разных нозологиях различный, нуждается в уточнении и дальнейшем изучении показателей эффективности и безопасности, однако это не мешает считать сейчас оланзапин одним из самых надежных психотропных препаратов [7—9]. Долгое время широкому использованию оланзапина в Украине мешала высокая стоимость брендового препарата. С окончанием лицензионного срока на фармацевтическом рынке стали появляться генерические препараты. Более года назад в нашем арсенале (как и в арсенале других психиатров и наркологов Украины) появился препарат золафрен. За это время нами накоплен собственный опыт применения золафрена, что позволило подтвердить его традиционную (для оланзапина) надёжность и рассмотреть перспективы его применения в современной психиатрии, прежде всего — за счёт экономичности и доступности его для потребителей психиатрических услуг. Мы используем термин «потребители психиатрических услуг» в контексте экономических аспектов лечения, так как материальные затраты, преемственность и доступность фармакотерапии в современных условиях касаются не только самого больного, но и членов его семьи.

© Юр'єва Л. М., Мамчур О. Й., 2018

В настоящем сообщении предпринята попытка, одними из первых в Украине [10], рассмотреть различные аспекты применения нового АП 2 золафрена (оланзапина) на основе собственного опыта и данных литературы о нейробиологическом и клиническом действии препарата, влиянии на продуктивную и негативную симптоматику у больных с различными формами шизофрении, очертить спектр психотропного действия препарата для больных психическими и поведенческими расстройствами. Чрезвычайно важным, на наш взгляд, является режим титрования золафрена с целью подбора оптимального уровня доз для достижения быстрого клинического эффекта и минимизации возможных побочных эффектов.

Фармакологические свойства препарата изучены и описаны достаточно подробно. Несмотря на доступность этих данных, нам представляется важным обсудить практические аспекты фармакотерапии, что обеспечит адекватный клинический эффект.

Препарат золафрен (оланзапин) относится к группе антипсихотиков с мультимедиаторным механизмом действия. В мозге человека препарат связывается с дофаминовыми (D) рецепторами типа D1, D2, D3, D4 и D5, с серотониновыми (5HT) рецепторами типа 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ и 5HT₆, гистаминовыми (H) рецепторами — H₁ и α_1 -адренергическими рецепторами, а также мускариновыми рецепторами — M₁. По нейрорецепторному взаимодействию тропность к серотониновым рецепторам превышает сродство к дофаминергическим рецепторам типа D₂, что является отличительной особенностью всех атипичных антипсихотиков. Ранжировано влияние оланзапина на нейрорецепторы можно представить в виде следующей формулы: 5HT_{2A} > H₁ > 5HT_{2C} > M₁ > D₂ > D₄ > α_1 . В клинических условиях это проявляется уменьшением выраженности негативной симптоматики (за счет блокады серотониновых рецепторов 5HT_{2A} типа), способностью вызывать умеренный седативный эффект (блокада D₁) и усиление аппетита (за счет блокады гистаминовых рецепторов). Относительно слабая блокада дофаминовых рецепторов (менее 70—80 %) обеспечивает отсутствие побочных неврологических эффектов. Слабая блокада α_1 -адренергических рецепторов свидетельствует об отсутствии явлений заторможенности, чрезмерной седации и влияния на сосудистый тонус (ортостатическая гипотензия и рефлекторная тахикардия).

Согласно данным электрофизиологических исследований, оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (связанных с эмоциональными проявлениями дофаминергических нейронов) и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Согласно данным нейрофизиологических исследований, при приеме оланзапина имеет место приращение альфаритма (так как наиболее выраженной аномалией ЭЭГ у больных шизофренией является редукция альфа-ритма), что свидетельствует о нормализации структуры ЭЭГ под влиянием оланзапина и обеспечивает глобальный тормозной эффект почти во всех отделах мозга, за исключением лобных областей [9]. Эти особенности могут быть использованы при построении лечебно-реабилитационных программ для больных с психическими и поведенческими расстройствами согласно алгоритмам, описанным нами ранее [11]. Следовательно, профиль психофармакологической активности оланзапина характеризуется значительной поливалентностью, что

отличает препарат как от классических, так и некоторых новых антипсихотиков.

При выборе лекарственного средства следует обращать внимание на те его фармакологические характеристики, которые важны при его клиническом применении. После однократного приема золафрена *per os* (другие лекарственные формы золафрена в настоящее время отсутствуют) максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 5,1 ± 1,2 часа (5—8 часов), что обеспечивает «мягкое» терапевтическое действие. Оланзапин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта независимо от приема пищи, концентрация препарата в плазме изменяется линейно и нарастает пропорционально вводимой дозе (более выраженный эффект при более высокой дозе), что позволяет назначать золафрен в любое время суток, независимо от приема еды и не опасаясь седативного эффекта в случаях монотерапии. Препарат демонстрирует усиление противотревожного эффекта при сочетании с бензодиазепиновыми анксиолитиками, что позволяет назначать его больным с острой психотической симптоматикой, при выраженной тревоге. Период полураспада препарата составляет от 21 до 54 часов (в среднем — 33 часа), что позволяет назначать его 1 раз в сутки и не опасаться актуализации психотической симптоматики в случае нарушения режима приема препарата. У лиц старше 65 лет период полувыведения оланзапина может существенно удлиняться, поэтому среднесуточные дозы препарата должны быть ниже обычных (чаще всего наполовину). Расовые и гендерные отличия не выявлены. Устойчивая концентрация в плазме, а значит и заметный клинический эффект, достигаются через 5—7 дней от начала приема (так как большинство оценочных клинических шкал, например PANSS, показателем эффективности считают редукцию клинической симптоматики на 20 % и более, это важно при оценке эффективности фармакотерапии при решении вопроса об изменении схемы лечения). Препарат образует большое число метаболитов (не менее 10), но основная фармакологическая активность обусловлена исходным веществом — оланзапином. Это обеспечивает предсказуемость клинического эффекта, в том числе в комплексной терапии (сочетания различных препаратов трудно избежать при лечении больных с психозами и, особенно, у пациентов с острой психотической симптоматикой). Около 60 % оланзапина в виде метаболитов выводится с мочой, но у лиц с нарушением функции почек период полувыведения и клиренс оланзапина не меняются. Установлено, что курение повышает клиренс препарата, однако это во многом определяется индивидуальными особенностями метаболизма. Поэтому коррекции дозы для больных с нарушением функции печени и почек, с никотиновой зависимостью не требуется.

Метаболизм оланзапина может изменяться под влиянием известных ингибиторов или индукторов цитохрома P450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP 1A2. Активность изофермента CYP 2D6 (посредством которого метаболизируется большое количество психотропных и соматотропных препаратов) не влияет на уровень метаболизма препарата. Оланзапин не является ингибитором активности CYP 1A2. Эти данные следует учитывать в комплексной терапии по причинам, уже приведенным нами ранее. Так, флуоксетин (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) вызывает увеличение максимальной концентрации оланзапина в среднем на 16 % и снижение клиренса оланзапина в среднем на 16 %. Степень

влияния этого фактора значительно уступает выраженности индивидуальных различий в указанных показателях, поэтому обычно не рекомендуется изменять дозу золафрена при его комбинации с флуоксетином (комбинация оланзапина с флуоксетином является популярной в лечении больных с биполярной депрессией, обсессивно-компульсивным расстройством и других) [11—14]. Флувоксамин тормозит активность ферментов CYP 1A2, что может вызвать повышение концентрации золафрена в плазме. Сочетанное применение золафрена с другими антидепрессантами, в том числе с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) было успешным для больных с шизоаффективным расстройством, постшизофренической депрессией, соматизированным расстройством и других. Убедительных данных о том, что оланзапин влияет на фармакокинетику некоторых препаратов (карбамазепин, имипрамин, варфарин, диазепам, теofilлин), которые могут применяться в качестве сопутствующей терапии, получено не было. Такие препараты как карбамазепин и фенитоин при совместном приеме могут приводить к снижению концентрации оланзапина в плазме крови, по крайней мере, у части больных. На фоне устойчивой концентрации оланзапина фармакокинетика этанола не изменяется, однако прием этанола вместе с оланзапином может сопровождаться усилением фармакологических эффектов оланзапина, например, седативного действия. Совместное применение оланзапина с этанолом или диазепамом повышает риск развития ортостатической гипотензии. Антагонизм в отношении дофамина может подавлять действие леводопы и агонистов дофамина. Уточнение особенностей взаимодействия золафрена с другими психотропными и соматотропными препаратами позволит осуществлять фармакотерапию максимально эффективно и безопасно.

Таким образом, препарат золафрен (оланзапин) является эффективным и безопасным антипсихотическим средством и может использоваться в медицинской практике для лечения психически больных с галлюцинозно-параноидными симптомами, с различными типами возбуждения, тревоги и ажитации, с нарушениями сна и аффективными нарушениями. Препарат хорошо переносится больными, как при однократном, так и при курсовом приеме. Золафрен показал свою клиническую эффективность не только в качестве монотерапии, но и в комплексном лечении целого спектра психических и поведенческих расстройств, показания к применению могут быть изучены дополнительно и расширены. Препарат золафрен является достаточно эффективным и безопасным антипсихотическим средством и, на наш взгляд, найдёт широкое применение в клинике психиатрии.

Продолжение следует.

Список литературы

1. Юрьева, Л. Н. Шизофрения : клиническое руководство для врачей. Днепропетровск : Изд-во «Новая идеология», 2010. 244 с.

2. Арана Дж., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств. Москва : Бином, 2004. 416 с.

3. Мосолов С. Н. Основы психофармакотерапии. Москва, 1996. 288 с.

4. Мосолов С. Н. Современные тенденции развития психофармакотерапии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1998. Т. 98, вып. 5. С. 12—19.

5. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / под. ред. С. Д. Энна, Дж. Т. Койла. Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. 800 с.

6. Оланзапин в сравнении с другими атипичными антипсихотиками в лечении шизофрении / Комосса К., Румель-Клюге К., Гунгер Х. [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 1. С. 63—68.

7. Стандарты оказания помощи больным шизофренией / под. ред. Краснова В. Н., Гуровича И. Я., Мосолова С. Н. [и др.] ; Московский НИИ психиатрии Росздрава. Москва, 2006. Режим доступа : <http://www.labclinpharm.ru/35.html>.

8. Любов Е. Б. Фармакологический прогноз поддерживающей терапии больных шизофренией препаратами сероквель пролонг, рисперидон (рисполепт), оланзапин (зипрекса) и типичными нейролептиками // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. № 2. С. 66—74

9. Мосолов С. Н., Калинин В. В., Сулимов применение препарата зипрекса (оланзапин) в психиатрической практике : информ. письмо / Московский НИИ психиатрии Росздрава. Москва, 2002. Режим доступа : <http://www.talagi.ru/library/ziprexa.htm>

10. Панько Т. В. Динамика психопатологических и когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией в процессе терапии // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 3 (92). С. 27—132.

11. Мамчур А. И. Клинико-нейрофизиологическая оценка депрессивных расстройств и оптимизация лечения антидепрессантами : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1999. 19 с.

12. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. Москва : Практическая медицина, 2011. 432 с.

13. Bipolar Disorder / Lakshmi N. Yatham, Gin S. Malhi. Oxford university press, 2011. 76 p.

14. Bipolar Psychopharmacotherapy. Caring for the patient / edited by H. Akiskal and M. Tohen. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2011. 520 p.

15. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology / G. M. Goodwin, P. M. Haddad, I. N. Ferrier [et al.] // Journal of Psychopharmacology. 2016. Vol. 30 (6). P. 495—553.

Надійшла до редакції 25.12.2017 р.

ЮРЬЕВА Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии факультета последипломного образования Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» («ДМА МОЗ Украины»), г. Днепр, Украина; e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

МАМЧУР Александр Иосифович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии факультета последипломного образования ГУ «ДМА МОЗ Украины», г. Днепр, Украина; e-mail: malexan@i.ua

YURYEVA Lyudmila, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Faculty of Postgraduate Education of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

MAMCHUR Alexander, MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Post-Diploma Education Department of Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" SI, Dnipro, Ukraine; e-mail: malexan@i.ua