

А. А. Олексеев, *врач-психиатр*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 (г. Одесса)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИИ, КОРРЕКЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

На сегодняшний день лечение резистентных форм шизофрении сохраняет свою актуальность. Среди атипичных антипсихотиков особый интерес представляет Оланзапин.

Показано, что Оланзапин, как и любое лекарство, имеет свои побочные эффекты, свои минусы и плюсы. Минусы оланзапина по сравнению с другими нейролептиками достаточно мягкие, и самое главное — есть возможность их корректировать. В целом препарат достаточно хорошо переносится, имеет высокую эффективность, удобные формы введения.

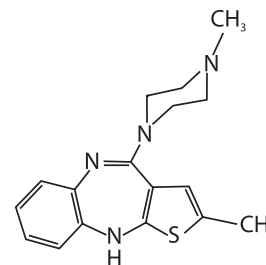
Ключевые слова: оланзапин, резистентная шизофрения, побочные явления, атипичные антипсихотики, качество жизни.

Оланзапин — атипичный антипсихотик. В настоящее время в основном используется при лечении шизофрении, биполярного расстройства, в частности мании и смешанных состояний, комбинация оланзапина с флюоксетином (Симбиакс), одобрен FDA для лечения депрессий, также может использоваться при лечении пограничных личностных расстройств, нервной анорексии, посттравматического стрессового расстройства и др. заболеваний. Изменения в молекуле клозапина,

позволили создать оланзапин. Патент на формулу Eli Lilly получен в 1990 году, впервые препарат использован в 1995 году. После достаточных исследований, были получены положительные результаты в лечении вышеуказанных заболеваний, FDA (Food and Drug Administration) одобрила оланзапин в 1997 году.

Химическое строение

Оланзапин является производным тиобензодиазепина. Структурно схож с молекулой клозапина, отличается наличием двух дополнительных метильных групп, отсутствием атома хлора. Такое сходство даёт похожий рецепторный профиль препарата.



	Кветиапин	Зипразидон	Рisperидон	Оланзапин	Клозапин	Арипипразол (b)
D ₂	+	+++	+++	++	+	+++ (b)
5-HT _{2A}	+	++++	++++	+++	+++	+++
5-HT _{2C}	-	++++	+++	+++	++	++
5-HT _{1A}	+	+++ (b)	+	-	+	+++ (b)
5-HT _{1D} (c)	-	+++	+	+	-	-
α-адренергические	++	++	+++	++	+++	++
M ₁	++	-	-	+++	+++	-
H ₁	+++	++	++	+++	+++	++
5-HT/NE обратный захват (d)						
5-HT	-	++	-	-	-	++
NE	+	++	-	-	+	-

++++ Очень высокий аффинитет; +++ Высокий аффинитет; ++ Средний аффинитет; + Низкий аффинитет; - Незначительный аффинитет.

D₂ — дофаминовые рецепторы 2 подтипа; H₁ — гистаминовые рецепторы 1 подтипа; 5-HT — серотониновые рецепторы;

M₁ — м-холинорецепторы; NE — норадреналиновые рецепторы.

b — парциальный агонист; c — аффинитет у коров; d — аффинитет у крыс.

Источник: Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR Jr, et al.: Ziprasidone: A Novel Antipsychotic Agent With a Unique. Human Receptor Binding Profile // *European Journal of Pharmacology*. — Vol. 425, Number 3, 17 August 2001, pp. 197—201. Otsuka Pharmaceutical. Co: Ability (aripiprazole) full prescribing information. August 2008.

	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	α ₁	H ₁	ACh
Галоперидол	210	1	2	3	45	>10 000	6	440	5500
Клозапин	85	160	170	50	16	10	7	1	2
Оланзапин	31	44	50	50	5	11	19	3	2
Кветиапин	460	580	940	1900	300	5100	7	11	>1000
Рisperидон	430	2	10	10	0,5	25	1	20	>1000
Зипразидон	525	4	7	32	0,4	1	10	50	>1000
Арипипразол	410	0.52	7.2	260	20	15	57	61	>1000

Аффинитет (константы диссоциации) выражен в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет (т. е. более низкая концентрация необходима для полунасыщения рецептора)

Источник: Tamminga C. A. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia. In: Charney D. S., Nestler E. J., Bunney B. S., eds. *Neurobiology of mental illness*. — New York: Oxford University Press, 1999: 274.

Олексеев О. О., 2010

Также имеются данные о непрямом влиянии оланзапина на глутаматную систему (NMDA) и повышения уровня нейротензина (как и при приеме клозапина), непосредственного связывания молекулы оланзапина с рецепторами NMDA не отмечается, однако в опыте показано, что при длительном назначении фенилциклидина, который вызывает шизофреноподобную симптоматику, включая негативную, оланзапин снимал гиперактивность NMDA системы, повышал нейротрансмиссию в пирамидных клетках префронтальной коры, таким образом улучшая состояние по шкале негативных симптомов (Ninan et al., 2003), (Binder et al., 2001; Radke et al., 1998).

Фармакокинетика

Метаболизм оланзапина происходит в основном 3 путями: ферментом CYP 1A2, и в меньшей степени зависит от CYP 2D6, а также флавин-содержащей монооксигеназой-3 (FMO3). Период полувыведения оланзапина составляет в среднем около 30 часов, как следствие необходимо 150 часов (около 6 дней при однократном приеме) для стабилизации ровной концентрации препарата ($30 \text{ ч} \times 5 T_{1/2} = 150 \text{ ч}$). При назначении препарата следует учитывать дозировки, проведенное популяционно-фармакокинетическое исследование показывает, что клиренс оланзапина на 25—30 % ниже у женщин, а также на 30 % у пожилых (Callaghan et al., 1999; Patel et al., 1995, 1996). Значительно повлиять на клиренс оланзапина (ускорить вплоть до 50 %) может курение больше 20 сигарет в сутки, карбамазепин более 200 мг в сутки и другие мощные индукторы CYP 1A2, желателно избегать назначения таких комбинаций и следить за тем, сколько выкуривает пациент (European journal of clinical pharmacology, 1998). Неофициально терапевтические дозировки оланзапина составляют от 2,5 до 60 мг в сутки.

Побочные явления

Как и нейролептики других групп, оланзапин обладает рядом побочных явлений, но выраженность их варьирует. Возможны развитие дистоний, паркинсонизма, когнитивного паркинсонизма, поздней дискинезии, акатизии, вторичной негативной симптоматики и др., в случае с оланзапином данные явления достаточно редкие.

Экстрапирамидная симптоматика. Так, риск развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС), гиперпролактинемии остается на уровне средней — минимальный, что обусловлено отчасти более низкой селективностью по отношению к нигростриатному пути, тубероинфундибулярному (гиперпролактинемия), также соотношением блокады D₂-подобных-D₁-подобных рецепторов в отношении 3:1, возможно блокадой 5-HT_{2A}, которая усиливает дофаминовую активность в нигростриатном пути, холинолитической активностью, таким образом снижая ЭПС. Следует отметить, что исследования по влиянию серотонина на блокаду дофаминовых рецепторов противоречивые. Чаще всего выраженность побочных явлений усиливается при дозах более 20 мг в сутки. С учетом низкой вероятности развития ЭПС, соответственно снижает вероятность поздней дискинезии, которая крайне тяжело поддается терапии.

При исследовании установлено, что оланзапин при дозировке 5 мг/сутки занимает 55 % дофаминовых рецепторов 2 типа, 10 мг/сутки — 73 %, 15 мг/сутки — 75 %, 20 мг/сутки — 76 %, 30 мг/сутки — 83 %, 40 мг/сутки — 88 %. 5-HT₂ рецепторы на всех дозировках заняты более

90 %. Для развития экстрапирамидной симптоматики в среднем необходима блокада D₂-рецепторов более 75—80 %, развитие акатизии возможно на любых дозировках.

Коррекцию в данном случае необходимо производить тригексифенидилом (~ 2—16 мг/сутки), бипериденом (2—16 мг/сутки), акатизия — липофильными β-адреноблокаторами, например пропранолол (~ 90—160 мг/сутки), с контролем ОАК (низкое содержание железа повышает риск развития акатизии), также эффективны в данном случае ноотропы — фенибут (~ 750 мг/сутки), кальция гопантенат (~ 1500 мг/сутки), противосудорожные препараты, такие как соли вальпроевой к-ты (~ 900—1500 мг/сутки), прегабалин (~ 300 мг/сутки), габапентин (~ 1800—2400 мг/сутки), при этом обязательно необходимо учитывать периоды полувыведения препаратов и распределять соответственно их прием.

Гиперпролактинемия встречается достаточно редко, возможно увеличение уровня пролактина, обычно при дозировках выше 20 мг/сутки. В зависимости от показателей, возможно добавление бромкриптина, с титрацией в 1,25 мг в неделю до 2,5—5 мг, либо каберголина 0,5—1 мг в неделю, последний является более сильнодействующим веществом, однако с учетом того, что препараты вмешиваются в центральные процессы обмена дофамина, являясь агонистами D₂-рецепторов, несмотря на повышенную селективностью к тубероинфундибулярному тракту, возможно обострение психотической симптоматики, что требует тщательного контроля динамики симптоматики заболевания.

Набор веса — наиболее частый побочный эффект оланзапина, мало зависящий от дозировки препарата. Что может привести к снижению комплайенса с пациентом и, как следствие, к рецидиву заболевания.

После 10-недельного приема отмечается прибавление веса в среднем 4—4,5 кг. После 40-недельного приема набор веса достигает своего плато в 7—8 кг. В целом можно ожидать до 10 % прибавки в весе и более при отсутствии адекватной коррекции. В сравнении с другими нейролептиками: клозапин даёт прибавку в 5 кг, рисперидон — 2,1 кг, галоперидол — 1,08 кг. Существует теория, что при приеме сублингвальной формы (Зидис), предположительно из-за отсутствия прямого контакта с серотониновыми рецепторами в пилорусе, не происходит набора веса, однако достоверных исследований на сегодняшний день нет. Наиболее эффективными методами коррекции на сегодняшний день являются физические нагрузки, диета с пониженным содержанием жиров, а также назначение субитрамина до 15 мг в сутки, метформина. В случае субитрамина существует опасность обострения психоза, поэтому необходима чрезвычайная осторожность в назначении данного препарата. Метформин не представляет угрозы ухудшения основного заболевания, назначается путем титрования дозировки по 250 мг в неделю, до 1000—1500 мг в два приема, при этом отмечается снижение массы тела, нормализуются показатели сахара крови, липидограмма, снижается уровень инсулина, что очень важно т. к. имеется риск развития диабета, хотя такой риск достаточно невелик. Также существует препарат орлистат (Ксеникал), который ингибирует липазы желудочно-кишечного тракта, таким образом затрудняя всасывания жиров, рекомендуемая дозировка 120 мг три раза в день, в зависимости от клинической картины можно использовать в комбинации с метформином.

Нельзя забывать что избыточный вес может наблюдаться в следствие гипотиреоза (ТТГ более 2.0), гиперпролактинемии, изменения баланса половых гормонов, уровня кортизола. В некоторых случаях, если пациент наоборот потерял вес, либо отказывается от еды, данный побочный эффект выступает как положительное действие препарата.

Холинолитические побочные явления. Оланзапин имеет достаточно высокий аффинитет к м-холинорецепторам, при дозировках обычно выше 15 мг, естественно, с учетом индивидуальной чувствительности, возможно развитие холинолитической симптоматики наиболее часто: расширение зрачков, парез аккомодации, тахикардия, сухость во рту, запоры, снижение тонуса мочевого пузыря, задержка эякуляции (слабая эрекция, возможно, за счет α -адреноблокирующих свойств) и др.

Данные проявления могут самостоятельно купироваться при адаптации к препарату, обычно через 4—8 недель, однако если пациент себя чувствует некомфортно, побочные явления сильно выражены, на начальных этапах и в последующем необходима коррекция, в этом случае подойдут препараты группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы, например, галантамин в дозировке около 5—10 мг/сутки, нейромидин 60—100 мг/сутки, следует учитывать, что с одной стороны, купируются м-холинопобочные явления, улучшается когнитивная сфера, наблюдается антидепрессивный эффект, с другой стороны — повышается риск развития экстрапирамидной симптоматики. Поэтому при коррекции группой ингибиторов антихолинэстеразы всегда следует проводить тщательный мониторинг больных, выявлять любую паркинсоническую симптоматику.

Коррекция побочных явлений — это своеобразная игра, баланс — с одной стороны желаемый терапевтический эффект основного заболевания, с другой — необходимо не усугубить ситуацию и, по возможности, не снизить лечебный эффект нейролептика. Для повышения уровня доверия к врачу и качества жизни необходимо максимально компенсировать побочные явления, любые неприятные ощущения, неблагоприятные тенденции со стороны внутренних органов. Самая главная цель любого лечения — вернуть человека в общество, возобновить его социальную активность.

Эффективность при резистентной шизофрении

На сегодняшний день единственным одобренным препаратом для лечения резистентных форм шизофрении является клозапин, прием которого, в свою очередь, связан с достаточными трудностями и риском развития агранулоцитоза. Однако с учетом структурного сходства оланзапина и клозапина было выдвинуто предположение о возможной эффективности оланзапина в группах нонреспондеров в высоких дозировках 25—45 мг/сутки.

Для подтверждения результатов проведено 6-месячное рандомизированное двойное-слепое исследование клозапина в дозировках 300—900 мг/сутки, оланзапина — 25—45 мг/сутки. К исследованию привлечены 40 пациентов (27 мужчин и 13 женщин, в возрасте от 18 до 58 лет) с резистентной к фармакотерапии шизофренией. Всего 21 пациент был рандомизирован клозапином средней дозой 564 мг/сутки и 19 пациентов — оланзапином (средняя доза 34 мг/сутки). Оценка состояния проводилась на 6 неделе и в последующем — на 6 месяце. В обеих группах пациенты показали значительное улучшение психопатологии. Респондеры появились на

6 неделе — 18 % в группе оланзапина, 7 % — в группе клозапина. Респондерами назывались те пациенты, у которых отмечалось уменьшение на 20 % или более общего балла симптоматики по шкале PANSS. После 6 месяцев было отмечено — 50 % в группе оланзапина и 60 % — клозапина. Обе группы показали схожие улучшения в когнитивной сфере пациентов, также отмечалось увеличение массы тела в группе оланзапина 7,2 кг, в группе клозапина — 1,5 кг. Как описывалось выше, в некоторой степени набор веса можно скорректировать. То же касается ЭПС, в том числе акатизии.

Таким образом, оланзапин может служить некоторой альтернативой клозапину, особенно в случае невозможности его переносимости вследствие агранулоцитоза (J. Clin Psychiatry. 2008; 69: 274—285 Abstract, 176—177).

Способ внутривенного введения

Порошок для внутримышечного введения возможно использовать для внутривенного вливания (хотя инструкция по медицинскому применению оланзапина не допускает внутривенное или подкожное введение препарата). Однако молекула оланзапина достаточно нестабильна, особенно при попадании света, даже при комнатном освещении. Лучше всего как раствор-носитель использовать 400 мл NaCl 0,9 %. Глюкоза нежелательна из-за того, что она является восстановителем и может разрушить оланзапин. Флакон с раствором обязательно необходимо обернуть фольгой (можно использовать обычную пищевую). Перед введением желательно ввести никетамид (кордиамин) 2—4 мл под кожу или внутримышечно, для предотвращения резкого падения артериального давления, дополнительно или отдельно можно использовать минералкортикоиды, для задержки жидкости, например, препарат флудрокортизон (Кортинефф). До и во время вливания измеряют АД для оценки состояния больного. Инфузию желательно растянуть на 2—3 часа, однако при хорошей переносимости даже за 40—50 минут можно произвести полное введение. За один прием вводится не больше 20—30 мг, остальную дозу вводят через 12 часов. Во время сеанса вливания обычно пациенты испытывают сухость во рту, жажду за счет холинолитического эффекта, выраженную сонливость, как правило, засыпают во время инфузии. За 6 месяцев из 30 пациентов, с количеством инфузий от 5 до 60 (при таких длительных инфузиях рекомендуется катетеризация центральных вен, например подключичной), каких-либо осложнений не наблюдалось. Для профилактики флебитов, тромбофлебитов проводились стандартные мероприятия, как и при вливании любых других препаратов. При таком способе введения оланзапина достигается биодоступность в 100 %, наблюдается более быстрое начало действия препарата, более быстрая редукция психотической симптоматики, отсутствие эффекта первого прохождения препарата через печеночный барьер, отсутствие проблем, связанных с всасыванием, при внутримышечном введении (спайки, нарушение периферического кровообращения).

Оланзапин, как и любое лекарство, имеет свои побочные эффекты, свои минусы и плюсы. Минусы оланзапина по сравнению с другими нейролептиками достаточно мягкие, и самое главное — есть возможность их корректировать. В целом препарат достаточно хорошо переносится, имеет высокую эффективность, удобные формы введения.

Список літератури

1. Textbook of Psychopharmacology by Charles B. Nemeroff, Jacob Ballon, Md Alan F. Schatzberg. — Publisher: American Psychiatric Publishing, Inc., 2009. — 1648 p.

2. Textbook of Biological Psychiatry, Jaak Panksepp. — Publisher: Wiley-Liss, 2003. — 736 p.

3. Philosophy of Psychopharmacology. — Publisher: Cambridge University Press, 2008. — 224 p.

4. Neurobiology of Mental Illness. — Publisher: Oxford University Press, USA, 2008. — 1504 p.

Надійшла до редакції 10.02.10 р.

О. О. Олексєєв

Обласна клінічна психіатрична лікарня № 1 (м. Одеса)

Досвід застосування Оланзапіну: ефективність при резистентній шизофренії, корекція побічних ефектів

На сьогоднішній день лікування резистентних форм шизофренії зберігає свою актуальність. Серед атипичних антипсихотиків особливу цікавість становить Оланзапін.

Показано, що Оланзапін, як і будь-які ліки, має свої побічні ефекти, свої мінуси і плюси. Мінуси Оланзапіну порівняно з іншими нейролептиками досить м'які, і найголовніше — є можливість їх коректувати. В цілому препарат досить добре переноситься, має високу ефективність, зручні форми введення.

Ключові слова: оланзапін, резистентна шизофренія, побічні ефекти, атипичні антипсихотики, якість життя.

A. A. Olekseev

Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1 (Odesa)

An experience of usage of Olanzapine: an efficacy in treatment of resistant schizophrenia, a correction of side effects

Today therapy of resistant forms of schizophrenia is still actual. Olanzapine is particularly interesting among atypical antipsychotics.

It was demonstrated that Olanzapine, as well as any other medication, has side effects, its own minuses and pluses. Negative features of Olanzapine are mild enough as compared with other neuroleptics and it is essential that there is a possibility to correct them. In general this medication is well tolerable, high effective and has a suitable forms of administration.

Keywords: olanzapine, treatment-resistant schizophrenia, side effects, atypical antipsychotics, quality of a life.