

УДК 616.895.8–085:615.214

# О ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ АНТИПСИХОТИКОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ К ОЛАНЗАПИНУ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ, НО ИМЕЮЩИХ РЕЗИДУАЛЬНУЮ СИМПТОМАТИКУ АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ <sup>1</sup>

Г. Иоффе, Х. Синтонен, Б. Аппельберг

*Хельсинкский Университет и Центральный госпиталь  
Хельсинкского Университета, Финляндия*

Антипсихотические препараты (антипсихотики, нейролептики) второго поколения в настоящее время рассматриваются как стандарт терапии тяжелых психических состояний, несмотря на отсутствие убедительных доказательств их преимуществ над антипсихотиками первого поколения. 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. Однако в то время как в некоторых исследованиях лечение антипсихотическими препаратами второго поколения приводило к улучшению связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL), по сравнению с антипсихотиками первого поколения, в некоторых других исследованиях подобная закономерность не прослеживалась.

Хотя сообщается о том, что пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями, находящиеся в стабильном состоянии, способны провести сам-

оценку своего показателя связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) и получить надежный результат, субъективная точка зрения этих пациентов, до настоящего времени игнорировалась. Кроме того, лишь в небольшом числе исследований (с убедительными результатами) сообщалось о применении диагностических инструментов, оценивающих субъективные, общие параметры связанного со здоровьем качества жизни, например, опросника SF-36 (Short Form 36 Health Survey – Краткий вариант опросника по исследованию здоровья, содержащий 36 пунктов), Sickness Impact Profile (SIP – Профиль влияния болезни) или 15-факторного опросника для оценки качества жизни (15D) – эти инструменты, в отличие от диагностических инструментов, специфичных для конкретного заболевания, позволяют также сравнить влияние различных медицинских вмешательств при разных психических и соматических заболеваниях.

При оценке по опроснику SF-36 у амбулаторных пациентов, получающих оланзапин, было достигнуто более выраженное изменение психического компонента суммарного балла (общего показателя) по сравнению с пациентами, получающими галоперидол [3], однако эффективность двух препаратов у пациентов с первым эпизодом оказалась равной [9]. Результаты сравнения антипсихотических препаратов первого и второго поколения также оказались противоречивыми. При оценке по SIP некоторые авторы сообщали о получении более высоких результатов применения антипсихотиков второго поколения, по сравнению с антипсихотиками первого поколения [10]. До настоящего времени не было опубликовано результатов исследования, сравни-

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи, опубликованной в International Journal of Technology Assessment in Health Care. – 2008. – Vol. 24, N. 4. – P. 399–402, предоставлен для публикации компанией Eli Lilly.

вающих антипсихотики первого и второго поколения по опроснику 15D. Преимущества антипсихотиков второго поколения, по сравнению с эффектами различных медикаментозных или хирургических методов лечения, также обычно не обсуждаются.

Данная статья представляет второй отчет о результатах нашего 12-недельного рандомизированного, контролируемого, открытого исследования с параллельными группами [1], которое было организовано для того, чтобы определить, может ли оланзапин улучшить связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) клинически стабильных, однако имеющих резидуальную симптоматику, амбулаторных пациентов, ранее получавших лечение антипсихотиком первого поколения. Мы также сравнивали связанное со здоровьем качество жизни у пациентов, участвующих в исследовании, до начала терапии (на исходном уровне) и в стандартизированной по возрасту выборке из общей популяции.

### Материал и методы

Амбулаторные пациенты с шизофренией или шизоаффективным расстройством, находящиеся в стабильном состоянии, но страдающие от резидуальных симптомов или побочных эффектов терапии, получающие терапию антипсихотическим препаратом первого поколения, подписали информированное согласие после ознакомления с полным описанием исследования и были рандомизированы для продолжения терапии ранее принимаемым препаратом или для перехода на оланзапин. Связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) оценивалось на исходном уровне и в процессе катамнестического наблюдения (в течение 12 нед.) при помощи общего 15-факторного опросника для оценки качества жизни (15D) – стандартизированного инструмента для самостоятельного заполнения пациентами, оценивающего качество жизни по 15

категориям, который может применяться как в качестве профиля (совокупности параметров), так и для оценки значения отдельных параметров [8]. Данные по связанному со здоровьем качеству жизни были проанализированы для всех участников исследования, у которых были получены исходные и катамнестические данные – результаты оценки по опроснику 15D.

Для сравнения связанного со здоровьем качества жизни у субъектов исследования и в стандартизированной по возрасту выборке из общей популяции, а также в двух группах пациентов на исходном уровне (до начала терапии исследования) и в процессе катамнестического наблюдения применялся *t*-test для независимых выборок. Для учета возможных различий между группами по клинически значимым параметрам на исходном уровне с целью определения, являются ли различия статистически достоверными или нет при индивидуальном анализе, эффект терапии на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) на 12-й неделе оценивался при помощи линейного регрессионного анализа. Зависимой переменной являлся показатель 15D на 12-й неделе, а независимые переменные включали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), время, прошедшее после установления диагноза, показатели по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS – Positive and Negative Symptom Scale), шкале акатизии Барнса (BARS – Barnes akathisia rating scale), шкале общего клинического впечатления – тяжесть (CGIs), и опроснику 15D (все значения на исходном уровне), и применяемый метод лечения (антипсихотик первого поколения или оланзапин). Корреляция Пирсона была рассчитана между долговременными изменениями связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) и долговременными изменениями клинически значимых параметров. Значения  $p \leq 0,05$  рассматривались, как статистически достоверные.

#### Регрессионный анализ независимых переменных по опроснику 15D на 12-й неделе терапии у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством после продолжения лечения антипсихотиком первого поколения (n=21) или после перехода на оланзапин (n=21)

Переменная	Коэффициент (SE)	t	Достоверность (p)
Константа	0,17952 (0,168)	1,067	0,295
1. Пол (0=женский, 1=мужской)	0,04139 (0,022)	1,873	0,071
2. Возраст, годы	-0,00324 (0,002)	-1,528	0,137
3. Время, прошедшее после установления диагноза (мес.)	0,00024 (0,000)	1,886	0,069
4. CGIs	0,01698 (0,014)	1,232	0,228
5. PANSS позитивные симптомы	-0,00262 (0,002)	-1,175	0,250
6. PANSS негативные симптомы	-0,00141 (0,002)	-0,570	0,573
7. PANSS общий балл	0,00079 (0,003)	0,441	0,663
8. Шкала Барнса (акатизия)	0,00370 (0,003)	1,112	0,275
9. ИМТ	0,00207 (0,002)	1,037	0,308
10. Балл по опроснику 15D	0,73450 (0,92)	7,970	0,000
11. Исследуемый препарат (антипсихотик первого поколения = 0, оланзапин = 1)	0,04807 (0,022)	2,184	0,037

Примечания: SE – стандартная ошибка, CGI – шкала общего клинического впечатления. Представлены исходные (стартовые) значения переменных 2–10.

**Результаты**

Данные по опроснику 15D были доступны для 21 пациента на оланзапине и 21 пациента в группе, получающей антипсихотик первого поколения. Количество пациентов, выбывших из исследования, не различалось (по 4 в каждой группе, ни в одном случае выход из исследования не был связан с побочными эффектами).

Показатели по большинству категорий опросника 15D и по общему баллу опросника 15D у пациентов, участвующих в исследовании, на исходном уровне были ниже, чем в контрольной выборке из общей популяции, сопоставимой по возрасту (рисунок).

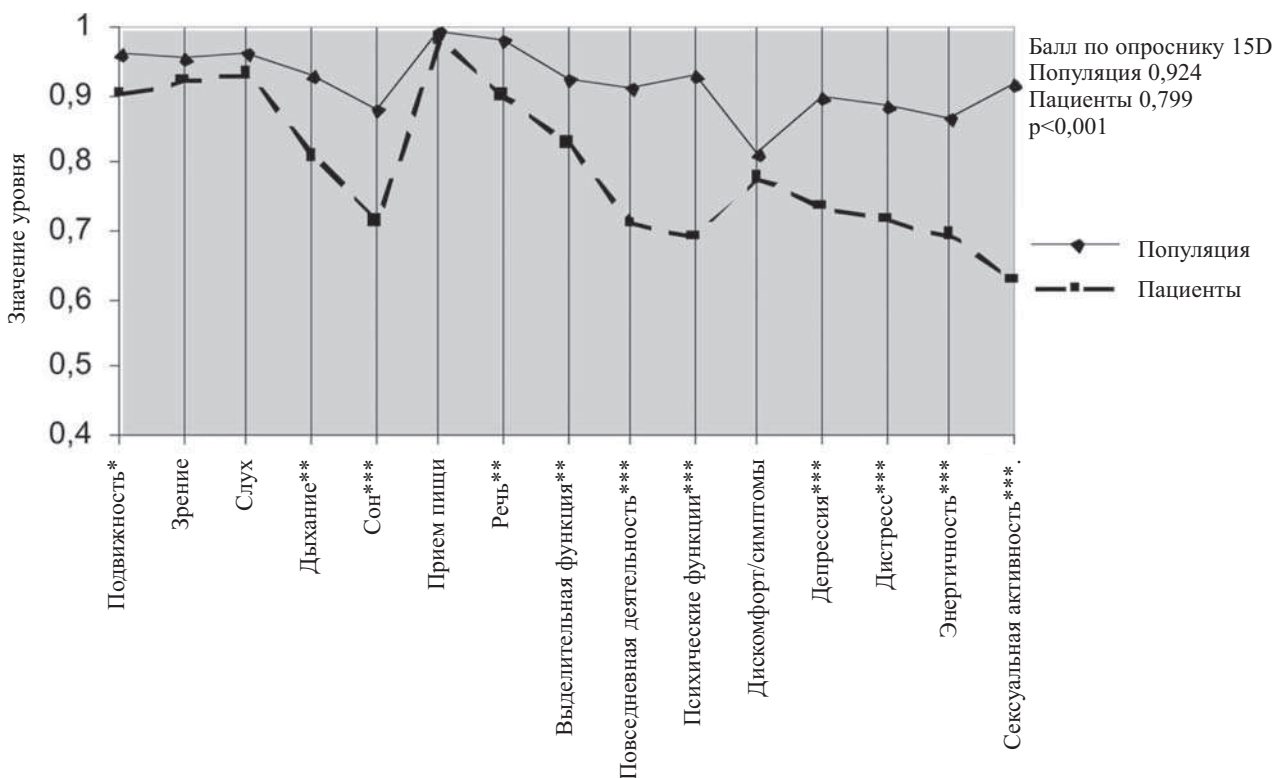
Несмотря на проводимую рандомизацию, на исходном уровне были выявлены статистически значимые различия между группами по общему показателю 15D (но не по другим параметрам). После стандартизации исходных показателей по опроснику 15D и других ковариант показатель по опроснику 15D в группе оланзапина через 12 недель лечения был на 0,048 балла выше (по шкале 0–1), чем в группе пациентов, получавших антипсихотик первого поколения (p=0,037) (таблица).

Проспективные изменения балла 15D не коррелировали с изменениями по шкалам PANSS, шкале акатизии Барнса (BARS) или CGIs (данные не показаны).

**Обсуждение**

В нашем исследовании у амбулаторных пациентов, получающих лечение антипсихотиком первого поколения, с субоптимальным исходом лечения, у которых показатель связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) был ниже, чем в общей популяции до начала терапии, переход на оланзапин улучшал связанное со здоровьем качество жизни, в отличие от продолжения терапии ранее принимаемым антипсихотиком первого поколения. Достигнутые средние различия по общему баллу опросника 15D составили 0,048 (по шкале 0–1) на оланзапине, по сравнению с антипсихотиком первого поколения. Они были клинически значимыми, в связи с тем, что минимальные клинически значимые различия показателей по опроснику 15D составляют ±0,03 [7].

Связанное с терапией оланзапином улучшение показателя HRQoL было менее выражено, чем изменение данного показателя после проведения шунтирования коронарных артерий или баллонной ангиопластики (изменение HRQoL на 0,11 и 0,10 соответственно), однако оно было сравнимым с таковыми при первичном протезировании тазобедренного сустава (0,05) или нейрохирургических вмешательствах на шейном или поясничном отделе позвоночника (0,04 и 0,06), и более высоким, чем при протезировании коленного сустава (0,03) или после повторного (вторичного) протезирования



Профили и баллы по опроснику 15D, полученные в выборке из общей популяции и у амбулаторных пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, имеющих резидуальную симптоматику и получающих лечение антипсихотиком первого поколения

Примечания: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001. Пациенты на исходном уровне (n=42), по сравнению со стандартизированной по возрасту выборкой из общей популяции (n=2622).

тазобедренного сустава, а также после хирургического лечения катаракты (по 0,01 в каждом случае) [2, 4–6].

Интересно, что изменения показателя 15D в группе оланзапина не коррелировали с изменениями психопатологических проявлений или неврологических побочных эффектов. Это может указывать на независимый положительный эффект оланзапина на HRQoL, направление действия которого еще требует прояснения. Также возмож-

но, что эти переменные величины имеют различную основу.

### Заключение

Связанное со здоровьем качество жизни может значительно улучшаться у амбулаторных пациентов с резидуальными симптомами (недостаточной эффективностью терапии) или побочными эффектами терапии после перехода с антипсихотического препарата первого поколения на оланзапин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Appelberg B., Tuisku K., Joffe G. 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 // *Eur. Psychiatry*. 2004. Vol. 19. P. 516–518.
2. Kattainen E., Merilainen P., Sintonen H. Sense of coherence and health-related quality of life among patients undergoing coronary artery bypass grafting or angioplasty // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2006. Vol. 5. P. 21–30.
3. Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial // *Qual. Life Res*. 1999. Vol. 6. P. 417–426.
4. Rasanen P., Ohman J., Sintonen H. et al. Cost-utility analysis of routine neurosurgical spinal surgery // *J. Neurosurg. Spine*. 2006. Vol. 5. P. 204–209.

5. Rasanen P., Krootila K., Sintonen H. et al. Cost-utility of routine cataract surgery // *Health Qual. Life Outcomes*. 2006. Vol. 4. P. 74.
6. Rasanen P., Paavola P., Sintonen H. et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs // *Acta Orthopaed*. 2007. Vol. 78. P. 108–115.
7. Sintonen H. Outcome measurement in acid-related diseases // *Pharmacoeconomics*. 1994. Vol. 5, Suppl. 3. P. 17–26.
8. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: Properties and applications // *Ann. Med*. 2001. Vol. 33. P. 328–336.
9. Strakowski S.M., Johnson J.L., Delbello M.P. et al. Quality of life during treatment with haloperidol or olanzapine in the year following a first psychotic episode // *Schizophr Res*. 2005. Vol. 78. P. 161–169.
10. Voruganti L., Cortese L., Oyewumi L. et al. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side effect profile and impact on quality of life // *Schizophr. Res*. 2000. Vol. 43. P. 135–145.

## О ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ АНТИПСИХОТИКОВ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ К ОЛАНЗАПИНУ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ, НО ИМЕЮЩИХ РЕЗИДУАЛЬНУЮ СИМПТОМАТИКУ АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г. Иоффе, Х. Синтонен, Б. Аппельберг

**Целью** данного исследования явилась оценка влияния перехода с антипсихотических препаратов первого поколения на оланзапин на связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) у амбулаторных пациентов с резидуальными симптомами шизофрении.

**Методы.** Пациенты были рандомизированы для приема оланзапина или для продолжения ранее проводимого лечения антипсихотическим препаратом первого поколения. Проводилось сравнение показателя связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL), оцениваемого по 15-факторному опроснику для оценки качества жизни (15D), на исходном уровне – до начала терапии исследования и в конечной точке (через 12 недель) терапии.

**Результаты.** Пациенты (n=21), рандомизированные для приема оланзапина, достигли лучшего показателя связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL), чем пациенты (n=21), продолжающие

прием антипсихотика первого поколения. Эти различия, выявленные по 15D (0,048 по шкале 0–1; p=0,037), были клинически значимыми и сравнимыми с результатами, полученными при распространенных хирургических вмешательствах, таких как протезирование коленного или тазобедренного сустава.

**Заключение.** Связанное со здоровьем качество жизни (HRQoL) больных шизофренией, находящихся в стабильном состоянии и получающих амбулаторное лечение, с сохраняющимися резидуальными симптомами или побочными эффектами терапии может значительно улучшиться после перехода с антипсихотического препарата первого поколения на оланзапин.

**Ключевые слова:** шизофрения, оланзапин, атипичные антипсихотические препараты, традиционные антипсихотические препараты, 15D.

## SHIFT FROM FIRST GENERATION ANTIPSYCHOTICS TO OLANZAPINE MAY IMPROVE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF STABLE BUT RESIDUALLY SYMPTOMATIC SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED STUDY

G. Joffe, H. Sintonen, B. Appelberg

**Objectives:** The aim of this study was to elucidate, whether shift from first generation antipsychotics (FGA) to olanzapine can affect health-related quality of life (HRQoL) of residually symptomatic schizophrenic outpatients.

**Methods:** Patients were randomized to either olanzapine or to continuation on their FGA. The 15D-measured HRQoL at baseline and end-point (after 12 weeks) was compared.

**Results:** Patients (n=21) randomized to olanzapine achieved better HRQoL than those (n=21) who continued on their FGA. This difference

on the 15D (0.048 on a 0–1 scale; p=0.037) was clinically important and comparable to that resulting from common surgical interventions, for example, hip or knee replacement.

**Conclusions:** HRQoL of stable outpatients with residual symptoms or adverse effects may improve substantially after shift from FGAs to olanzapine.

**Keywords:** schizophrenia, olanzapine, atypical antipsychotics, conventional antipsychotics, 15D.

**Иоффе Г.** (Grigori Joffe) – доктор медицины и философии, директор подразделения, кафедра психиатрии, Хельсинкский Университет, e-mail: grigori.joffe@hus.fi

**Синтонен Х.** (Harri Sintonen) – доктор философии, профессор, кафедра общественного здравоохранения, Хельсинкский Университет, e-mail: harri.sintonen@helsinki.fi

**Аппельберг Б.** (Bjorn G. Appelberg) – доктор медицины и философии, доцент, кафедра психиатрии, Хельсинкский Университет; главный врач, отделение психиатрии, Центральный госпиталь Хельсинкского Университета, e-mail: bjorn.appelberg@helsinki.fi