

УДК 616.895.8–085:615.214

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЛАНЗАПИНА, ГАЛОПЕРИДОЛА И КЛОЗАПИНА В ПЕРИОД АКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НАТУРАЛИСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С. А. Маляров, Ю. А. Блажевич

Киевская городская психоневрологическая больница № 2

Исследования последних лет неоспоримо подтвердили, что антипсихотические препараты второго поколения («атипичные антипсихотики») обладают высокой терапевтической эффективностью, а их применение в значительной степени снижает риск возникновения побочной экстрапирамидной симптоматики и поздней дискинезии. Все большее распространение приобретает мнение, что эти новые лекарственные средства становятся или должны стать в ближайшее время препаратами первого выбора в терапии шизофрении (14).

Аргументы в пользу этого приводятся в недавно распространенном Всемирной психиатрической ассоциацией и предложенном для обсуждения в каждой стране Консенсусе о пригодности и способах использования антипсихотических препаратов второго поколения (WPA Task Force, 2000).

Однако, в реальной клинической практике новые антипсихотические препараты назначаются не так часто, как это можно было бы ожидать, учитывая убедительные научные данные.

Преимущества антипсихотических препаратов второго поколения должны быть подтверждены в обычных клинических условиях при лечении значительного числа больных на протяжении длительного (до нескольких лет) времени. При этом основанием для оценки должны быть не только привычные показатели динамики психопатологической симптоматики, а данные, позволяющие прямо судить о когнитивном функционировании больных, качестве жизни, социально-психологической реинтеграции. Также на первый план выдвигается необходимость оценки безопасности и переносимости больными новых антипсихотических препаратов в сопоставлении с нейролептиками в реальных условиях клинической практики.

Данная работа является ретроспективным натуралистическим открытым клиническим исследованием. **Целью** исследования была сравнительная оценка эффективности препарата зипрекса (оланзапин) и стандартных антипсихотических средств

галоперидола и клозапина в активном периоде терапии больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. Отбор больных в исследование проводился на базе двух стационарных отделений острых психотических состояний Киевских городских психиатрических больниц № 1 и № 2. Динамика клинического состояния большинства больных, получающих стационарное лечение в этих отделениях, оценивалась в среднем 1 раз в 3–4 недели по следующим диагностическим шкалам – Шкала позитивной и негативной симптоматики (PANSS), Шкала произвольных двигательных расстройств (AIMS) и Шкала общего клинического впечатления (CGI). В основу отбора больных в изучаемые группы был положен динамический показатель снижения не менее, чем на 2 балла, показателей 7-балльной Шкалы общего клинического впечатления (CGI) за период от 6 до 10 недель от начала лечения. Это изначально предполагало разнородность отбираемых больных как по демографическим показателям, динамике болезни, форме клинических проявлений и тяжести состояния, так и по причинам их госпитализации и выбора антипсихотического препарата для лечения.

Практический отбор больных в изучаемые группы проводился в соответствии с методологически предпосылками дизайна натуралистического ретроспективного исследования. Первоначально из числа всех больных, наблюдавшихся в указанных стационарных отделениях за период с января 1999 года до июля 2000 года, были отобраны больные, которым проводилась монотерапия выбранными препаратами – зипрекса, клозапин и галоперидол. При этом в процессе отбора больных допускалась возможность комбинированного применения других психотропных средств на начальном этапе лечения (в среднем от 3-х до 7 дней) для купирования состояния психомоторного возбуждения. К таким препаратам относились бензодиазепины (в основном диазепам в/м от 4 до 10 мг/сут), вальпроаты (из расчета 20 мг/кг веса) и низкопотентные

нейролептические средства (например, хлорпромазин до 200 мг/сут). При отборе исключались больные, получавшие в процессе даже кратковременной комбинированной терапии высокопотентные нейролептические средства (например, галоперидол или трифлуоперазин). Также при выборе больных в оцениваемые группы учитывались данные о предшествующем лечении. Для больных, получавших терапию препаратом зипрекса (оланзапин) или галоперидолом, обязательным условием включения было наличие периода не менее 2-х недель, предшествующего госпитализации, в течение которого не осуществлялся прием каких-либо психотропных препаратов (для депонированных форм нейролептиков не менее 2-х месяцев). Для больных, включаемых в группу, получавшую монотерапию препаратом клозапин, эти условия были несколько отличными. С учетом позиционирования клозапина и правил его назначения в оцениваемую группу отбирались: а) больные, которым клозапин назначался в связи с резистентностью к предшествующей терапии (определяющим критерием отбора в этих случаях было отсутствие положительной динамики или ухудшение клинического состояния больного в течение 12–16 недель, предшествующих нынешней госпитализации, несмотря на достаточную терапию традиционными нейролептиками); б) больные с непереносимостью терапии традиционными нейролептиками (устойчивая и/или очень тяжелая экстрапирамидная симптоматика, выраженные клинические проявления повышения уровня пролактина или отказ больного от приема нейролептиков) как в предшествующий нынешней госпитализации период, так и в течение первой недели лечения текущего острого состояния.

Начальная дозировка препарата зипрекса составляла 10 мг/сут с дальнейшим возможным повышением или понижением из расчета 2,5 мг через каждые 7–8 дней (3–4 дня для первой недели) на протяжении 6 недель.

Начальная дозировка галоперидола составляла 10 мг/сут с дальнейшим возможным изменением через каждые 3–4 дня на 2,5 мг и переводом с инъекционной формы введения на таблетированную со 2–3 недели.

Клозапин назначался при наличии вышеописанных показаний начиная с дозировки 50 мг/сут с последовательным повышением на 12,5 мг/сут каждый 3–4 день. При отборе больных в исследуемую группу нижней границей суточной дозировки, считавшейся минимально достаточной для получения положительной терапевтической реакции, была принята дозировка в 250 мг/сут.

На этом предварительном этапе было отобрано следующее количество больных, которым проводилась монотерапия указанными препаратами: в группу зипрексы вошло 18 больных, галоперидола – 50 больных, клозапина – 35. Исходная оценка тяжести состояния абсолютного большинства отобранных больных по Шкале общего клинического впе-

чатления в начале лечения была в пределах от 4,5 до 6. Из этих больных осуществлялся окончательный отбор исследуемых групп. Как уже указывалось, основным критерием отбора в исследуемые группы было предложено улучшение состояния больных не менее, чем на 2 балла, по шкале CGI за период лечения в 6–10 недель. По сути дела это означало отбор больных с наилучшими результатами лечения в каждой из групп, где проводилась монотерапия одним из указанных препаратов. Окончательное количество исследуемых больных, которым проводилась монотерапия препаратами зипрекса (оланзапин), клозапин и галоперидол, составило 15, 19 и 15 человек соответственно.

В группу оланзапина вошло 15 больных. Из 3-х больных, не вошедших в эту группу, у 1 больного с 4-й недели терапии оланзапин, несмотря на улучшение клинического состояния, был отменен в связи со значительной прибавкой массы тела, а у 2-х больных назначение оланзапина было прервано на 4-й неделе по материальным соображениям.

В группу галоперидола окончательно вошло 15 больных. У остальных 35 больных первоначальной группы с проводимой монотерапией галоперидолом за выбранный период времени улучшение состояния было недостаточным (менее 2 баллов CGI) или галоперидол был отменен в период до 6 недель в связи с отсутствием терапевтической реакции или из-за непереносимости больным предложенного лечения (экстрапирамидная симптоматика).

Из первоначальной группы с монотерапией клозапином в 35 человек у 19 больных в указанный период было отмечено улучшение свыше 2 баллов по шкале CGI. Из остальных 16 больных у 5 – не наблюдалось существенного улучшения состояния, а у 11 больных препарат был отменен в течение первых двух недель из-за выраженного седативного или холинергического побочного действия.

Основные демографические и клинические характеристики больных в каждой из групп приводятся в табл. 1.

Обсуждение результатов

В группах галоперидола и клозапина соотношение больных с выраженной положительной терапевтической реакцией к первоначальному числу больных (15/50 для галоперидола и 19/35 для клозапина), получающих монотерапию указанными препаратами, соответствовало описанным в литературе пропорциям. Так же, как и по данным J.A.Lieberman (14), эффективность монотерапии галоперидолом приблизительно у 2/3 больных можно было признать недостаточной. По нашим данным более 50% терапевтически резистентных больных при назначении монотерапии клозапином продемонстрировали положительную реакцию, что в полной мере соответствует результатам многочисленных проспективных и ретроспективных исследований клинического применения клозапина (4, 13, 17).

Основные демографические и клинические характеристики терапевтических групп больных

Показатели	Зипрекса (оланзапин)	Клозапин	Галоперидол
Количество больных	15	19	15
Распределение пол (м/ж)	7/8	12/7	9/6
Средний возраст	25,5 (17–35)	29,5 (18–42)	27 (17–40)
Возраст начала заболевания	22,5 (18–29)	20,5 (17–26)	24 (17–30)
Средняя длительность заболевания	3,5 (1–2 мес. – 10 лет)	6,5 (1–11 лет)	5,5 (0,5–9 лет)
Среднее количество госпитализаций за время болезни	1,8 (1–6)	5,5 (2–10)	2,5 (1–8)
Шизофрения параноидная (F20.0)	9	12	13
гебефреническая (F20.3)	1	2	0
Шизоаффективное расстройство (маниакальный/депрессивный тип)	(F25.0/F25.1)	5 (3/2)	5(5/0) 2 (2/0)
Исходная оценка клинического состояния по PANSS	125,9 (93–146)	136,34 (111–142)	115,8 (98–139)
- позитивные симптомы	30,5	33,74	29,1
- негативные симптомы	32,9	36,9	31,9
- общая симптоматика	62,5	65,7	54,8
Шкала AIMS (начало лечения)	6 (0–9)	14 (6–26)	10 (0–14)
% больных с улучшением свыше 50% общей суммы баллов PANSS	86%	26%	13%
Средняя дозировка препарата (мг/сут) к моменту достижения клинического улучшения на 2 балла по CGI	9,8 (7,5–15)	350 (250–600)	13,5 (7,5–20)

У абсолютного большинства (свыше 80%) больных в группе зипрексы (оланзапина) отмечалась в указанные сроки (6–10 недель) выраженная положительная реакция. Наши данные соответствуют указаниям об относительно меньшем количестве случаев резистентности к препарату оланзапин, которые описываются в современной литературе (6, 10, 21).

В ряде современных публикаций указывается на обнаружение при применении специализированных шкал даже у нелеченных больных с психотическими расстройствами «фонового уровня» показателя двигательных нарушений. В нашем исследовании у многих больных при отсутствии экстрапирамидной симптоматики и обязательности периода без лекарственных назначений (в группах оланзапина и галоперидола) в показателях шкалы AIMS средний уровень двигательных нарушений составил 6 баллов для группы оланзапина, 14 – для группы клозапина и 10 – для группы галоперидола. К 6–8 неделе монотерапии в группах оланзапина и клозапина эти показатели снизились, а в группе галоперидола возросли и составили 17 баллов. Как описывалось выше, дизайн исследования учитывал существующую практику приспособления назначения антипсихотических препаратов к минимально эффективной суточной дозировке. К 6–10 неделе активной терапии среднесуточные дозировки препаратов в каждой из групп составили: для оланзапина – 9,8 мг; для клозапина – 350 мг; для галоперидола – 13,5 мг. В группе оланзапина и галоперидола стабилизация клинического состояния больных была достигнута ко 2–3 неделе на более высоких дозировках препаратов (12,5–15 мг для оланзапина и 15–17,5 мг для галоперидола). Возможность постепенного наращивания дозировок клозапина определялась в течение первых 2–3 не-

дель формированием толерантности у больных к седативному действию препарата.

Средняя величина суммы показателей шкалы PANSS в абсолютных единицах во всех группах в начале лечения была выше 110, что соответствует достаточно выраженным клиническим проявлениям болезни. Относительно большая величина этой суммы в группе клозапина (136,3) вполне объяснима, если учитывать, что этот препарат рутинно назначался больным с явлениями резистентности и непереносимости предыдущего лечения.

Выбор больных с наиболее успешными результатами лечения нашел отражение и в показателях клинической шкалы PANSS. Так, у всех больных, вошедших в исследование, показатели шкалы PANSS редуцировались в процессе терапии не менее, чем на 20%. Однако снижение показателей PANSS более, чем на 50% в период до 10 недель активной фазы лечения, наблюдалось у 86% больных в группе зипрексы, только у 26% больных в группе клозапина и у 13% – в группе галоперидола.

С целью более объективного отражения достигнутых результатов по отдельным показателям PANSS мы проводили сравнение в относительных величинах – единицах клинического эффекта, исчисляемых по формуле: $(X1-X2)/\text{общее стандартное отклонение в группе}$, где X1 – среднее значение для данного показателя PANSS в исходном состоянии, X2 – среднее значение для данного показателя PANSS, соответствующего положительному изменению по шкале CGI на 2 балла.

Этот подход в последние десятилетия стал весьма распространенным благодаря внедрению способа мета-анализа в клиническую фармакологию. Метод позволяет более объективно представить среднее значение изучаемого показателя для данной популяции, несмотря на существующий индивиду-

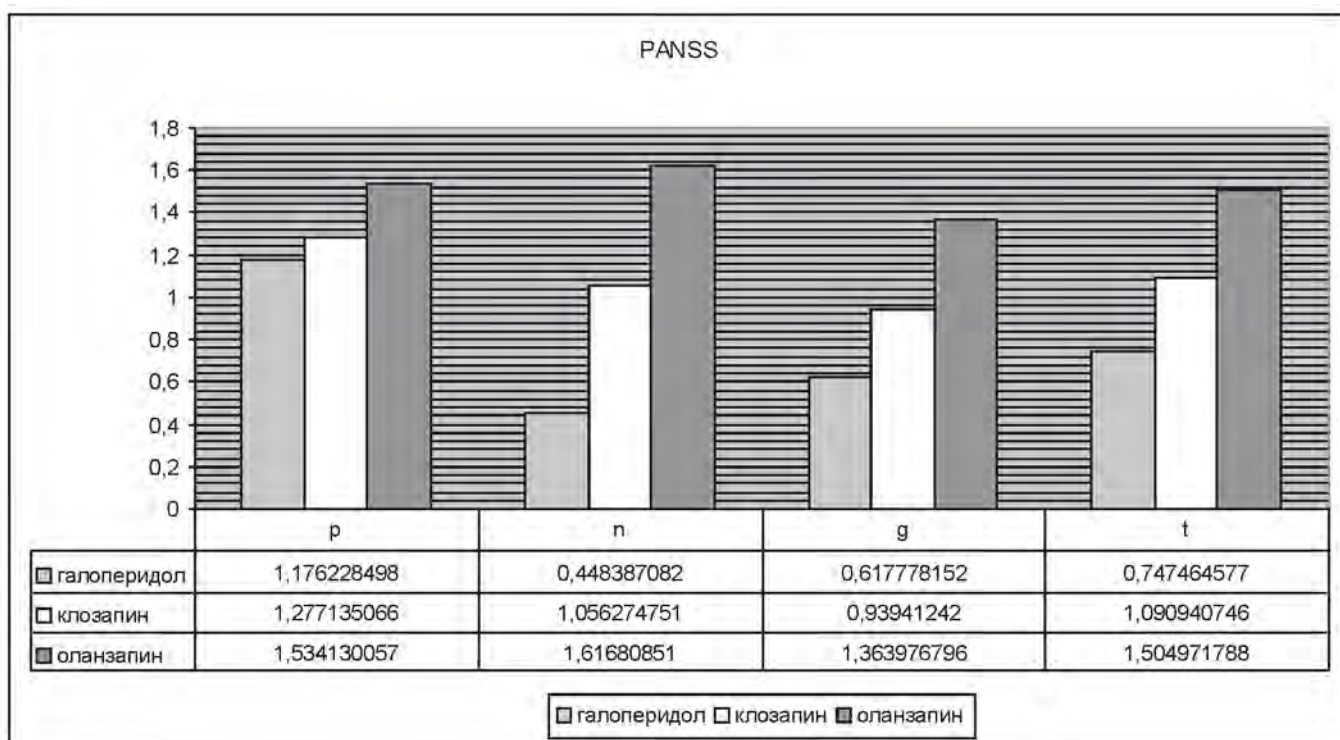


Рис. 1. Сравнительная динамика состояния больных в терапевтических группах, выраженная в единицах клинического эффекта

Примечание: t – суммарные показатели PANSS, p – подшкала продуктивной симптоматики PANSS, n – подшкала негативной симптоматики, g – подшкала общей симптоматики. Галоперидол – оланзапин: $p_p=0,04$; $p_n<0,001$; $p_g=0,04$; $p_t=0,02$.

альный разброс, выраженный в абсолютных величинах. В отличие от мета-аналитических исследований, где единицы эффекта являются показателем сопоставления для разных групп больных, мы вычисляли для каждой из групп в отдельности этот эффект, который заключался в разнице между выраженностью симптоматики в начале лечения и спустя 6–10 недель терапии. Это позволило соблюсти основной методологический принцип работы – динамическую оценку состояния больных, эквивалентную изменениям показателя шкалы CGI.

На рис. 1 представлена динамика психопатологической симптоматики по шкале PANSS, выраженная в единицах клинического эффекта для каждой группы. Положительные изменения показателей подшкалы продуктивной симптоматики (P) для всех трех групп были одинаковы. У больных в группе зипрексы (оланзапина) статистически достоверно отмечается более выраженная редукция показателей подшкал негативной и общей симптоматики, чем в группе галоперидола. Таким образом, можно говорить, что в процессе активной терапии на протяжении 6–10 недель оланзапин был равен по эффективности двум стандартным антипсихотическим препаратам, а по воздействию на негативную симптоматику превосходил галоперидол.

Ниже мы попытались уточнить различия в достигнутом эффекте. С этой целью показатели PANSS были сгруппированы в соответствии с пятифакторной моделью PANSS, предложенной J.P.Lindemeyer и соавт. (15). К выделяемым факторам отно-

сятся негативная симптоматика; продуктивная симптоматика; дезорганизация мышления; неконтролируемые враждебность и возбуждение; тревога и депрессия. Такое распределение показателей психопатологического состояния, по мнению этих авторов, может наиболее адекватно представлять особенности состояния больного. Трехмерная модель PANSS удовлетворяла специалистов в эпоху нейролептиков, которые практически не оказывают действие на негативную и аффективную симптоматику. Эта модель недостаточна для самостоятельной оценки неспецифичных, но типичных для шизофрении эмоциональных расстройств и нарушений поведения (враждебности и возбуждения). Как сами больные, так и их близкие часто оценивают результаты проводимой терапии в связи с воздействием на эти проявления болезни. В табл. 2 приводятся данные о динамике состояния больных в трех терапевтических группах, выраженные в единицах клинического эффекта для конкретных показателей PANSS.

Согласно пятифакторной модели PANSS фактор негативной симптоматики объединяет прогностически наиболее значимые показатели подшкалы негативной симптоматики (N1, N2, N3, N4) и два показателя подшкалы общей симптоматики (G7, G16). Несмотря на некоторую феноменологическую неопределенность этих признаков как клинических явлений, именно они определяют поведенческий облик и составляют стержень эмоционально-волевого снижения больных шизофренией.

Динамика показателей PANSS в терапевтических группах, выраженная в единицах клинического эффекта

Показатель PANSS	Порядковый № показателя	Зипрекса (оланзапин)	Галоперидол	Клозапин	p	
					Клозапин – оланзапин	Галоперидол – оланзапин
Негативная симптоматика						
Уплотнение аффекта	N1	1,52	0,23	0,8	<0,001	<0,001
Эмоциональная отчужденность	N2	1,59	0,45	0,93	<0,01	<0,001
Оскудение контакта (раппорта)	N3	1,56	0,72	1,19	0,29	<0,001
Пассивно-апатическая социальная отстраненность	N4	1,49	0,08	0,97	0,08	<0,001
Недостаточность спонтанности/плавности речи	N6	1,75	0,69	1,15	<0,01	<0,001
Двигательная заторможенность	G7	1,23	0,3	0,08	<0,001	0,003
Активный уход от социальных контактов	G16	1,39	0,27	1,33	0,67	<0,001
Продуктивная симптоматика						
Бредовые идеи	P1	1,62	1,10	1,4	0,4	0,001
Галлюцинаторное поведение	P3	1,39	0,97	1,23	0,72	0,08
Идеи переоценки и величия	P5	1,43	1,31	1,42	0,71	0,002
Подозрительность (персекуторные идеи)	P6	1,58	1,05	1,33	0,69	0,02
Стереотипное мышление	N7	1,65	0,9	1,43	<0,01	<0,001
Ипохондрические идеи	G1	0,71	0,41	0,58	0,76	0,06
Неестественность содержания мышления	G9	1,59	1,15	1,1	<0,01	<0,001
Недостаточность суждений и критики	G12	1,75	0,95	1,15	<0,001	<0,001
Дезорганизация мышления						
Нарушения мышления по форме (концептуальная дезорганизация)	P2	1,69	0,98	1,29	<0,01	0,001
Нарушения абстрактного мышления	N5	1,76	0,07	0,93	<0,001	<0,001
Манерность и поза	G5	1,54	0,78	0,88	<0,005	<0,001
Нарушение внимания	G11	1,3	1,3	1,3	0,11	0,007
Волевые нарушения	G13	1,59	0,63	0,92	<0,001	<0,001
Уход во внутренние и аутистические переживания	G15	1,65	0,71	0,85	<0,001	<0,001
Дезориентация	G10	1,59	0,89	1,25	0,25	0,002
Неконтролируемые враждебность и возбуждение						
Возбуждение	P4	1,66	1,47	1,1	<0,03	0,03
Враждебность	P7	1,37	1,36	1,18	0,83	0,19
Недоступность	G8	1,36	1,14	1,32	0,34	0,53
Импульсивность	G14	1,42	0,92	1,18	0,28	0,04
Тревога и депрессия						
Тревожность	G2	1,4	0,67	1,2	0,78	0,002
Идеи виновности	G3	0,74	-0,33	0,57	0,75	0,01
Физическое напряжение	G4	1,58	0,54	1,48	0,42	0,004
Депрессия	G6	0,67	-0,44	-0,14	<0,005	0,005

Примечание: N – подшкала негативной симптоматики, P – подшкала продуктивной симптоматики, G – подшкала общей симптоматики.

Возможности современной антипсихотической терапии позволяют сформулировать реальную задачу восстановления волевых качеств больного, что определяет его способность к социальной реадaptации. Положительные изменения по всем 7 показателям этого фактора у больных в группе зипрексы статистически значимо превосходили таковые у больных в группе галоперидола (рис. 2, табл. 2). Следовательно, на примере зипрексы, можно утверждать, что новое поколение атипичных антипсихотических средств в большей степени соответствует современным задачам терапии,

чем представители класса традиционных нейролептиков. Также оланзапин статистически достоверно превосходил клозапин в воздействии на такие признаки, как уплотнение аффекта (N1), эмоциональная отчужденность (N2) и двигательная заторможенность (G7), и относительно преобладал в эффективности по признакам речевой спонтанности (N6) и социальной отстраненности (N4). Эти отличия, по всей видимости, связаны с седативным эффектом клозапина, который можно рассматривать как относительно отрицательное побочное действие.

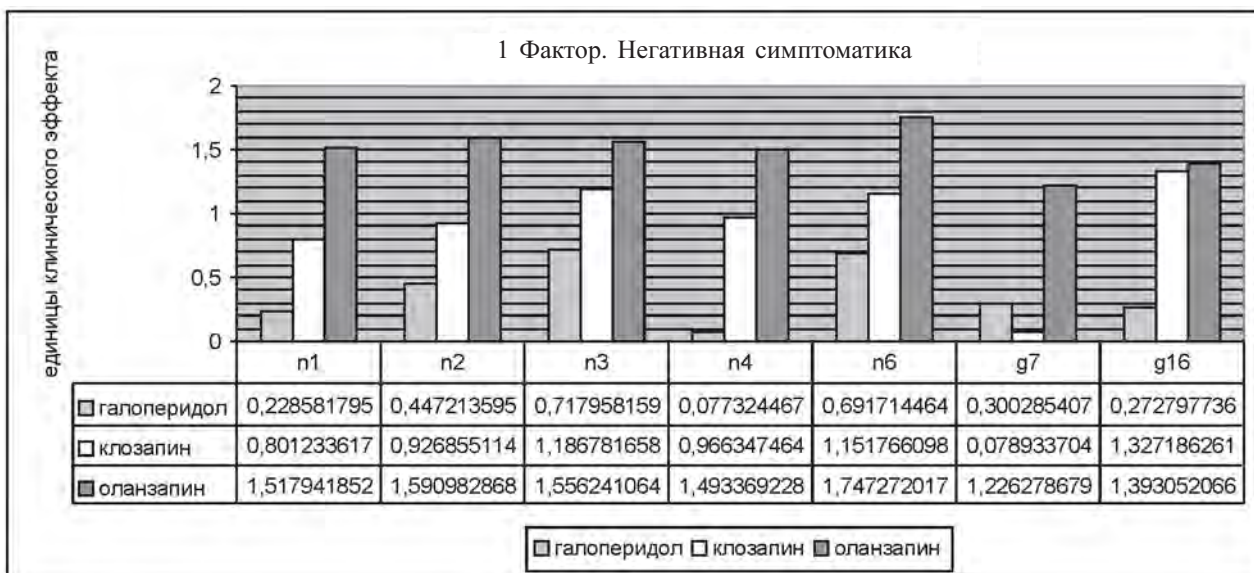


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей PANSS по фактору «негативная симптоматика» в различных терапевтических группах (в единицах клинического эффекта)

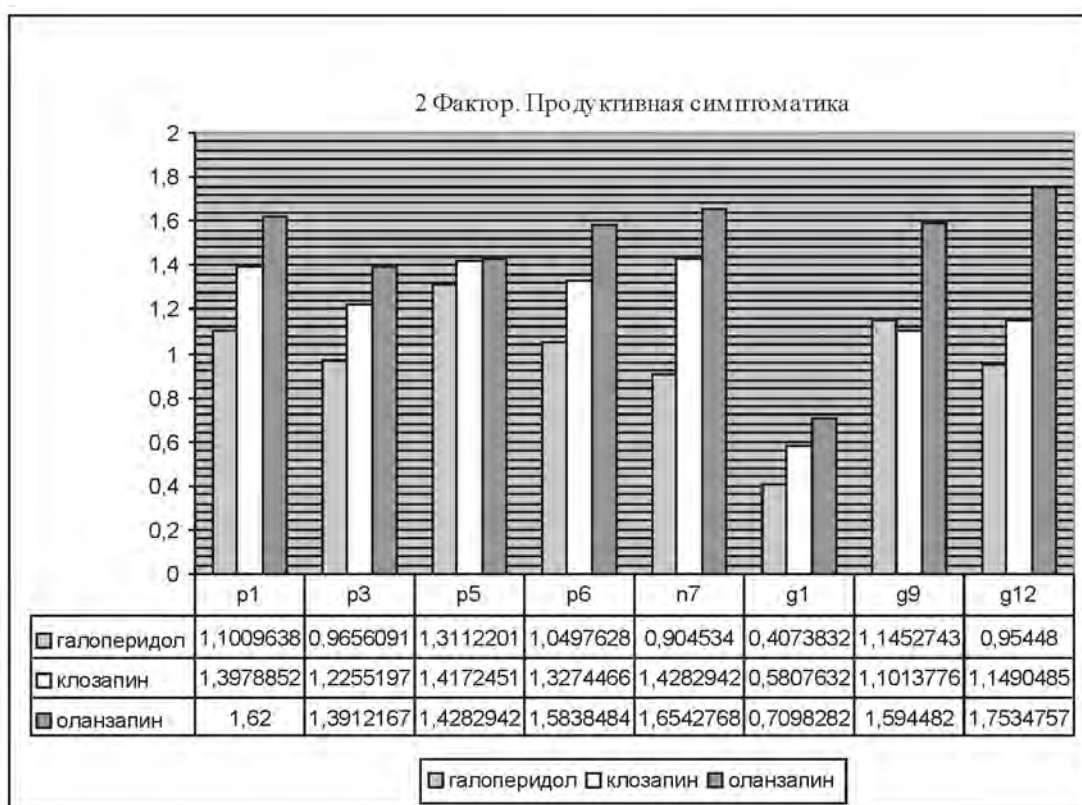


Рис. 3. Сравнительная динамика показателей PANSS по фактору «продуктивная симптоматика» в различных терапевтических группах (в единицах клинического эффекта)

Оценка эффективности зипрексы свидетельствует, что она не уступает в своем действии на продуктивную психотическую симптоматику галоперидолу и клозапину (рис. 3). Можно отметить статистически значимое более выраженное действие оланзапина к 6–10 неделе лечения на собственно идеаторный компонент психотического состояния

больного: P1 – бредовые идеи; P5 – идеи переоценки и величия; N7 – стереотипность мышления; G9 – необычность содержания мышления; G12 – недостаточность суждений и критики. Статистически достоверное (табл. 2) превосходство оланзапина в сравнении с клозапином по двум последним признакам (G9 и G12) фактора продуктивной симпто-

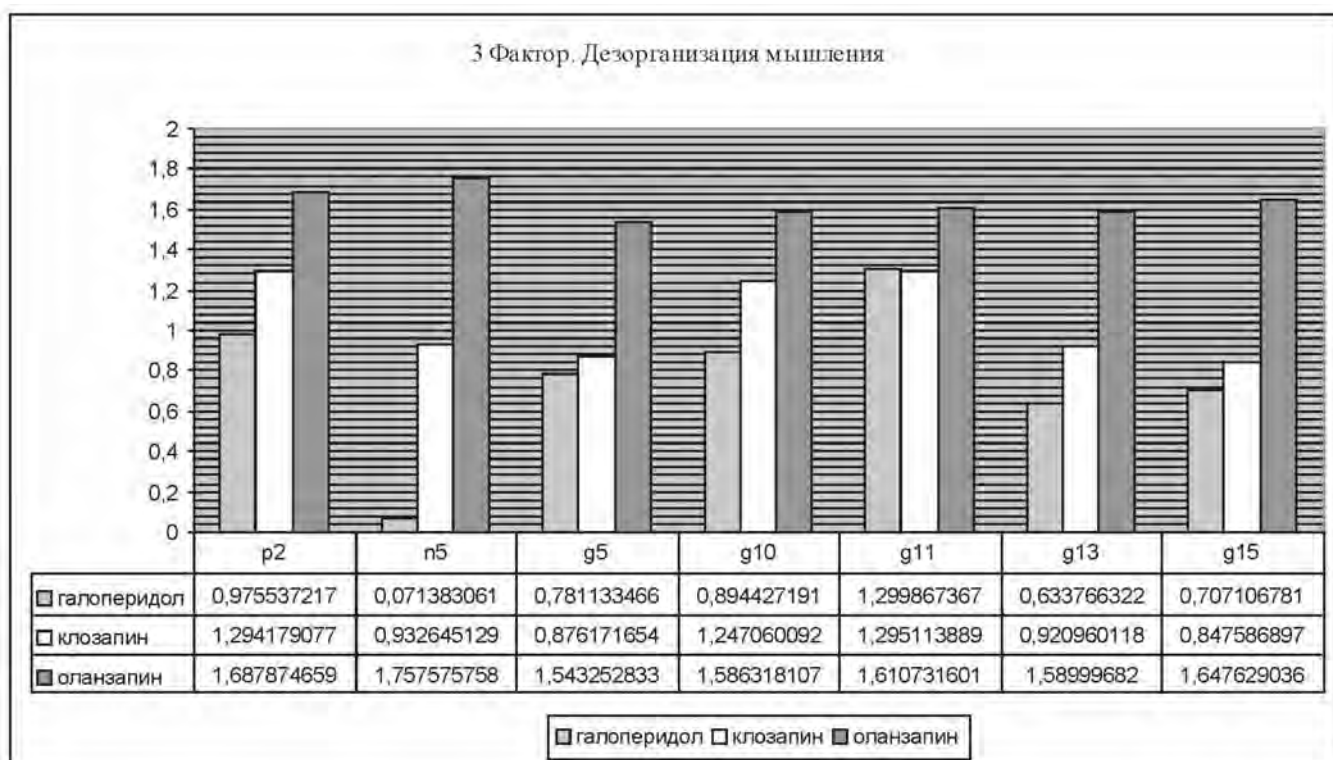


Рис. 4. Сравнительная динамика показателей PANSS по фактору «дезорганизация мышления» в различных терапевтических группах (в единицах клинического эффекта)

матики позволяет говорить, что влияние оланзапина на расстройства мышления в большей степени носит «нормализующий» характер, а не подавляющее действие на когнитивное функционирование больного.

Пятифакторная модель показателей PANSS с выделением фактора дезорганизации мышления лучше соответствует действию последнего поколения антипсихотических препаратов и современным задачам терапии психозов, направленным на скорейшее восстановление социального функционирования пациента на доболезненном уровне. Динамику симптомов в рамках фактора дезорганизации мышления можно рассматривать как самостоятельный элемент оценки эффективности терапии и косвенный прогностический показатель восстановления социального функционирования больного. По нашим данным (рис. 4, табл. 2) за период 6–10 недель активного лечения оланзапин статистически достоверно превосходил галоперидол по степени редукции симптоматики данного фактора. Также статистически значимы были отличия в пользу оланзапина при сравнении с клозапином по большей части признаков. В терапевтических группах на 2 и 4-й неделе терапии первые признаки изменений по этим показателям PANSS при применении оланзапина опережали редукцию галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Положительные изменения в рамках этого фактора в группе галоперидола на протяжении всего рассматриваемого периода были минимальны, а в группе клозапина эти

показатели стали изменяться на 5–6 неделе. Это соответствует недавно опубликованным результатам исследований эффективности атипичных антипсихотиков и, в частности, оланзапина в отношении нейрокогнитивного функционирования (20), в котором было продемонстрировано, что действие традиционных нейролептических средств вызывает дальнейшее ухудшение показателей нейропсихологического тестирования у больных шизофренией, в то время как при применении оланзапина эти показатели начинают улучшаться с первых дней лечения вне зависимости от динамики продуктивных психотических симптомов. При этом указывается, что полученные данные эффективности оланзапина в отношении расстройств мышления позволяют пересматривать постановку задач терапии с «редукции клинической симптоматики» на «редукцию функциональной несостоятельности».

При сравнении динамики показателей 4-го фактора (рис. 5, табл. 2) во всех терапевтических группах можно сделать вывод о том, что оланзапин не уступал в эффективности галоперидолу и клозапину. С практической точки зрения данный вывод один из самых важных. Среди врачей бытует представление, что купирование психомоторных и поведенческих нарушений у больных шизофренией эквивалентно достижению мощного седативного эффекта. Однако, уникальность действия оланзапина – в возможности нормализации поведенческих нарушений у больных без излишней седации.

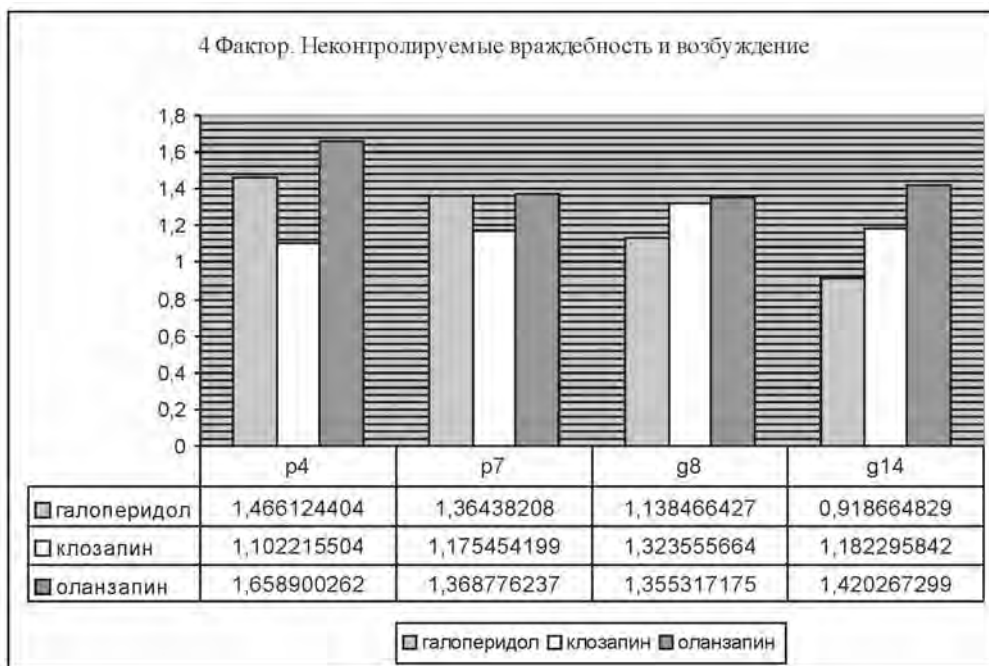


Рис. 5. Сравнительная динамика показателей PANSS по фактору «неконтролируемые враждебность и возбуждение» в различных терапевтических группах (в единицах клинического эффекта)



Рис. 6. Сравнительная динамика показателей PANSS по фактору «тревога и депрессия» в различных терапевтических группах (в единицах клинического эффекта)

С учетом современных представлений об эффективности терапии, которая непосредственно должна влиять на качество социальной адаптации больных, становится очевидным значение аффективных нарушений у больных шизофренией. При оценке динамики симптоматики в рамках фактора «тревога и депрессия» оланзапин по всем показателям статистически значительно превосходил по эффективности галоперидол (табл. 2). К тому же, как видно из рис. 6, у больных в группе галоперидола к 6–10 неделе терапии такие показатели PANSS, как идеи

виновности и депрессия, начинали нарастать. Оланзапин не уступал в эффективности по этим показателям клозапину, а по признаку депрессии достоверно превосходил клозапин.

В заключение обсуждения приводим предварительные данные катamnестического наблюдения исследуемых больных в течение 4–6 месяцев после выписки из стационара. Все больные в группе оланзапина продолжили прием поддерживающей терапии данным препаратом. В группе галоперидола только 35% больных и 55% больных в группе

Выводы

клозапина придерживались рекомендованного режима терапии в амбулаторных условиях. 75% больных в группе оланзапина в течение первого месяца после выписки из стационара приступили к труду или к учебе. Более половины больных в группе галоперидола и клозапина продолжали лечение в условиях дневного стационара. В течение полугода частота амбулаторных обращений больных в сопровождении родных была приблизительно одинакова во всех группах. Однако эти обращения в группе оланзапина часто были связаны с опасениями близких о преждевременности или чрезмерности стремления больных к скорейшему восстановлению уровня социального функционирования. У больных, принимающих галоперидол или клозапин, обращения к участковым психиатрам определялись побочным действием и непереносимостью поддерживающей терапии.

Данные нашего ретроспективного натуралистического исследования соответствуют результатам проспективных контролируемых испытаний и свидетельствуют, что препарат зипрекса (оланзапин) обладает рядом важных преимуществ по сравнению с галоперидолом и клозапином в терапии острых психотических состояний у больных шизофренией. Динамическая оценка клинического состояния больных указывает, что применение данного препарата в процессе стационарного лечения приводит к формированию положительной терапевтической реакции в отношении прогностически наиболее важных симптомов болезни. Использование препарата зипрекса (оланзапин) как средства первого выбора при лечении психотических расстройств позволяет в наилучшей степени реализовать современные задачи антипсихотической терапии – восстановление социального функционирования больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beasley C.M. et al. Randomized, double blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 23–30.
2. Beasley C.M.Jr., Tollefson G., Tran P. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of North American double-blind olanzapine trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 14. – P. 111–123.
3. Beasley C.M.Jr., Tollefson G., Tran P. Safety of olanzapine // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, Suppl. 10. – P. 13–17.
4. Breier A., Hamilton S.H. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment resistant schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45, N 4. – P. 403–411.
5. Breier A., Buchanan R., Kirkpatrick B. et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 20–26.
6. Breier A., Berg P.H. The psychosis of schizophrenia: prevalence, response to atypical antipsychotics, and prediction of outcome // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, N 3. – P. 361–364.
7. Chengappa K.N.R., Seth S., Brar J.S. et al. Risperidone use at a state hospital: a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 373–378.
8. Consensus statement on usefulness and use of second generation antipsychotic medications. WPA Task Force, Second Draft, 20 March, 2000.
9. Dellva M.A., Tran P., Tollefson G.D. et al. Standard olanzapine versus placebo and ineffective dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia // *Psychiatric Services.* – 1997. – Vol. 48. – P. 1571–1577.
10. Dursun S.M., Gardner D.M., Bird D.C. et al. Olanzapine for patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study // *Can. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 44, N 7. – P. 701–704.
11. Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group. White L., Harvey P.D., Opler L., Lindenmayer J.P. // *Psychopathology.* – 1997. – Vol. 30, N 5. – P. 263–274.
12. Hamilton S.H., Revicki D.A., Genduso L.A. et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1998. – Vol. 18. – P. 41–49.
13. Kane J.M., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. and clozaril collaborative study group. Clozapine for treatment resistant schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 45, N 9. – P. 789–796.
14. Lieberman J.A. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: A rationale and hypothesis // *J. Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 57, Suppl. 11. – P. 68–71.
15. Lindenmayer J.P., Bernstein-Hyman R., Grochowski S., Bark N. Psychopathology of schizophrenia: initial validation of a 5-factor model // *Psychopathology.* – 1995. – Vol. 28, N 1. – P. 22–31.
16. Love R.C., Conley R.R., Kelly D.L., Bartko J.J. A dose-outcome analysis of risperidone // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 771–775.
17. Preskorn S., Burke M., Fast G. Therapeutic drug monitoring // *Psychiatric Clin. N. Am.* – 1993. – Vol. 16. – P. 611–645.
18. Procyshyn R.M., Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated in-hospital treatment with risperidone and olanzapine // *Clin. Ther.* – 1998. – Vol. 20. – P. 1203–1217.
19. Schwartz J.L., Saba M., Hardoby W. et al. Use of atypical antipsychotics in a VA medical center. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington DC, May 15–20, 1999.
20. Purdon S.E., Jones B.D., Stip E., Labelle A., Addington D., David S., Brier A., Tollefson G.D. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57. – P. 249–258.
21. Sheitman B.B., Lindgren J.C., Early J. et al. High-dose olanzapine for treatment-refractory schizophrenia [letter] [see comments] // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154, N 11. – P. 1626.
22. Tollefson G.D., Beasley C.M.Jr., Tran P.V. et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 457–465.
23. Tran P.V., Dellva M.A., Tollefson G.D. et al. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 499–505.

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF OLANZAPINE, HALOPERIDOL AND CLOZAPINE FOR ACTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER: RESULTS OF RETROSPECTIVE NATURALISTIC STUDY

S. A. Malyarov, Yu. A. Blazhevich

The data of retrospective naturalistic study correspond to the results of prospective controlled trials and show that olanzapine is superior to haloperidol and clozapine in the treatment of acute psychosis in schizophrenia. The use of olanzapine for acute in-patient treatment helps to

achieve positive therapeutic response for the symptoms which are the most important in terms of the prognosis of the illness. Olanzapine as a first-line treatment of schizophrenia allows for reaching the modern goals of antipsychotic medication – the early restoration of patients' social functioning.