

УДК 616.895.8–085:615.214

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОЛАНЗАПИНА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

В. Н. Козырев, Е. В. Зеленина, А. Б. Сыникэ, А. И. Черняев

*Московская городская клиническая психиатрическая больница №1
им. Н.А.Алексеева*

Парентеральное введение психофармакологических препаратов значительно расширяет возможности антипсихотической терапии. Парентеральное введение антипсихотиков в первую очередь показано для быстрого купирования психомоторного возбуждения, а также при неудовлетворительной комплаентности по отношению к пероральной терапии, при заболеваниях полости рта и желудочно-кишечного тракта. Для купирования ажитации и явлений психомоторного возбуждения в клинической практике традиционно используются парентеральные формы традиционных антипсихотиков, также бензодиазепинов. Однако следует отметить ограничения, которые возникают при использовании этих препаратов: бензодиазепины могут вызывать подавление дыхательного центра, чрезмерную седацию, атаксию, типичные антипсихотики – экзиторные кризы, акатизию и экстрапирамидные расстройства.

Идеальный препарат группы антипсихотиков для парентерального введения должен иметь следующие характеристики: быстрое антипсихотическое действие, достаточный эффект первой дозы, выраженное успокаивающее действие без чрезмерной седации и подавления дыхательного центра, стойкость эффекта, низкий риск экстрапирамидных расстройств, отсутствие изменений ЭКГ (удлинение интервала QTc) и других осложнений со стороны внутренних органов.

Форма атипичного антипсихотика оланзапина для внутримышечного введения, судя по данным литературы, соответствует перечисленным выше параметрам. Препарат разработан специально для купирования психомоторного возбуждения при различных психических расстройствах. Специфический фармакологический профиль (относительно более выраженный антагонизм в отношении рецепторов 5-HT₂ и менее выраженный антагонизм в отношении D₂ рецепторов) обеспечивает уникальное седативное действие этого антипсихотика. Фармакокинетические исследования показали, что при

внутримышечном введении оланзапина максимальная концентрация в плазме достигается уже через 15–45 минут, тогда как при пероральном введении только через 3–6 часов. Период полувыведения препарата 33 часа, изменение концентрации в плазме пропорционально изменению дозы.

Данные о клинических эффектах оланзапина при парентеральном введении пока ограничены.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности вводимых внутримышечно оланзапина, галоперидола и плацебо при терапии острого возбуждения у больных шизофренией (3) показало, что оба антипсихотика через 2 и 24 часа после введения купировали возбуждение в значительно большей степени, чем плацебо. В то же время через 15, 30 и 45 минут после первого введения оланзапин был более эффективен, чем галоперидол. При назначении галоперидола в 7% случаев отмечались экзиторные кризы, тогда как при введении оланзапина такие осложнения не регистрировались.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности различных доз оланзапина (2,5 мг, 5,0, 7,5, 10,0 мг) для парентерального введения (2) выявило дозозависимый эффект препарата.

В 3-х клинических исследованиях (1) оценивались седативное действие оланзапина в сравнении с галоперидолом и лоразепамом. Включены 311 пациентов шизофренией, 201 больной биполярной манией и 206 больных деменцией. Анализ показал, что при лечении острого возбуждения при шизофрении, биполярной мании или деменции у пациентов, получавших оланзапин внутримышечно, не было более выраженного седативного действия, чем при применении галоперидола или лоразепама, но отмечался другой эффект – «купирующий возбуждение». Авторы подчеркивают, что избыточное седативное действие является нежелательным явлением, так как оказывает влияние на исходное соматическое и психическое состояние, может маскировать патологию, при которой отмечается подавление функций ЦНС, утяжеляющей состояние

больного, тогда как «купирующее возбуждение» действие оланзапина позволяет избежать нежелательных явлений и дает возможность пациенту участвовать в процессе лечения.

R. Wright и соавт. (4) проведено клиническое исследование особенностей перевода больных с внутримышечной формы оланзапина на пероральный прием препарата. В исследовании приняли участие 311 пациентов. У возбужденных больных с острой шизофренией улучшение, достигнутое через 24 часа после в/м введения 10 мг оланзапина или 7,5 мг галоперидола, поддерживалось в течение 4 дней терапии теми же препаратами в дозах 5–20 мг/сут. У 93,1% пациентов, получавших оланзапин, и у 92,1% больных, получавших галоперидол, не наблюдалось возобновления возбуждения при переводе с парентерального способа (1 день) введения препарата на пероральный (4 дня).

Следует отметить, что частота и выраженность экстрапирамидных побочных явлений в группе больных, получавших оланзапин, статистически не отличались от таковых в группе больных, принимавших плацебо.

В настоящем сообщении приводятся результаты применения атипичного антипсихотика оланзапина в лекарственной форме для внутримышечного введения в клинических отделениях МГКПБ №1 им. Н.А.Алексеева. В клиническую программу включались больные в остром психотическом состоянии с явлениями двигательного и идеаторного возбуждения, тревогой, страхами, агрессией в отношении окружающих, явлениями негативизма.

При отборе больных учитывались также безуспешность или низкая эффективность предшествующей терапии традиционными антипсихотиками, плохая переносимость этой группы психотропных средств, наличие экстрапирамидных расстройств.

Терапия оланзапином проводилась 32 пациентам (21 муж., 11 жен.). Возраст больных варьировал от 20 до 56 лет (средний возраст 42,6 лет), длительность заболевания – от 2 до 23 лет (средняя длительность заболевания 13,5 лет).

Во всех случаях диагностирована шизофрения. У 12 больных эндогенный процесс протекал непрерывно, у 20 – приступообразно-прогредиентно с кратковременными ремиссиями низкого качества. Лишь трое больных были госпитализированы в психиатрическую больницу впервые, большинство же неоднократно, до 2–3 раз в год поступали на стационарное лечение.

Клинические картины представлены галлюцинозно-бредовыми (17 случаев), маниакально-бредовыми (10 наблюдений), кататонно-бредовыми (3 случая) расстройствами. В 2-х случаях определялась онейроидная кататония.

Перед началом лечения оланзапином и каждые последующие семь дней всем больным проводились общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, осуществлялся ежедневный контроль артериального давления.

Длительность лечения оланзапином в форме внутримышечных инъекций составила от 1 до 7 дней, в среднем – 3 дня. Препарат назначался в соответствии с инструкцией по применению, рекомендованной фирмой-разработчиком: после первой инъекции 10 мг оланзапина через два часа следовала вторая инъекция, через 4 часа – при необходимости третья (максимальная суточная доза – 30 мг). При патологии печени и почек, а также при сочетании факторов, снижающих период полувыведения препарата (пожилые, женщины, некурящие), число инъекций оланзапина ограничивалось 1–2 в сутки.

В наших наблюдениях 17 пациентам проводилась монотерапия, в 15 случаях – комбинированная терапия в сочетании с транквилизаторами, антидепрессантами, нормотимиками.

Следует отметить, что в большинстве наблюдений комбинированная терапия по существу являлась перекрестной, так как по мере улучшения состояния дозы сопутствующих препаратов снижались вплоть до полной отмены.

В группе больных, получавших монотерапию оланзапином, препарат назначался на фоне снижения суточного количества традиционных антипсихотиков. При этом, учитывая возможность обострения состояния при переходе на инъекции оланзапина (такие случаи описаны в литературе, наблюдались и в нашей казуистике – см. ниже) замещение оланзапином проводилось постепенно. Темп перехода на новую терапию определялся тяжестью состояния, а также зависел от суточной дозы и способа введения предшествующих антипсихотических средств.

Опыт использования внутримышечных инъекций оланзапина показал высокую эффективность препарата при купировании практически всех видов психотического возбуждения. Седативное действие оланзапина проявляется уже в первые часы лечения и позволяет добиться клинически значимых результатов в течение 1–2 суток терапии.

В 4 наблюдениях у больных параноидной шизофренией после полной отмены традиционных антипсихотиков и переходе на монотерапию оланзапином внезапно возникало резкое обострение состояния с расширением фабулы бредовых расстройств, выраженным возбуждением, агрессией к окружающим. Экзацербация психоза быстро купировалась 2 или 3 инъекциями оланзапина.

Важным преимуществом инъекционного оланзапина является его безопасность, практическое отсутствие при его применении побочных явлений. Легкое снижение артериального давления, брадикардия были клинически незначимыми, не зависели от доз препарата и не обуславливали необходимости его отмены. Внутримышечно введенный оланзапин не вызывал экстрапирамидных расстройств, монотерапия оланзапином не требовала добавления корректоров даже при увеличении дозы препарата до 30 мг внутримышечно в сутки. У па-

циентов с плохой переносимостью традиционных антипсихотиков экстрапирамидные симптомы по мере замены препаратов на оланзапин постепенно ослабевали, а затем и полностью исчезали. Местного раздражающего действия инъекционного оланзапина также не отмечено.

В подавляющем большинстве случаев возбуждение купировалось в течение 1–2 суток лечения, в дальнейшем больные переводились на пероральный прием оланзапина в дозе 20 мг в сутки. Продолжение лечения препаратом в таблетированной форме позволяло закрепить достигнутый результат, не вызывая обострения заболевания.

Опыт практического использования инъекционного оланзапина показал, что его действие проявляется уже в первые часы лечения и по своим особенностям отличается от терапевтической активности традиционных антипсихотиков, а также транквилизаторов.

«Купирующий возбуждение» эффект данного препарата проявляется успокаивающим действием без нежелательной избыточной седации, затрудняющей контакт с пациентом.

Следует отметить, что действие оланзапина не вызывает заторможенности, однообразия моторики и мимики, часто возникающих при лечении традиционными антипсихотиками. Напротив, субъективная реакция на инъекции оланзапина была положительной, больные отмечали улучшение настроения, становились доступнее, общительнее, охотнее сотрудничали с врачами и медперсоналом.

У больных с острыми галлюцинаторно-бредовыми состояниями в первую очередь купировался злобно-напряженный аффект, снижалась тревога, ослабевал страх. Поведение прежде возбужденных, малодоступных, негативистичных и недоверчивых пациентов быстро становилось упорядоченным при сохраняющейся параноидной симптоматике, которая теряла аффективную насыщенность и актуальность.

Галлюцинаторно-бредовая симптоматика редуцировалась значительно медленнее, что порой вызы-

вало необходимость комбинации оланзапина с галоперидолом или стелазинном.

Лечение оланзапином маниакально-бредовых состояний также показало его высокую эффективность, протекает с быстрой нивелировкой настроения, уменьшением речедвигательного возбуждения, редукцией острого чувственного бреда, исчезновением гневливости, дурашливости, нормализацией сна, приводит к быстрому упорядочиванию поведения.

Дополнительная терапия исчерпывалась обычно назначением солей лития и карбамазепина.

Лечение онейроидно-кататонических и кататонобредовых приступов оланзапином, вводимым путем внутримышечных инъекций, быстро устраняет психомоторное возбуждение, малодоступность и негативизм, погруженность в болезненные переживания, упрощает лечебный процесс и уход за пациентами. Между тем дальнейшая терапия таких больных требует дополнительных усилий, зачастую комбинации оланзапина с другими антипсихотиками и антидепрессантами.

Как показал опыт применения инъекционного оланзапина в крупной психиатрической больнице, использование этой лекарственной формы приобретает большое значение для клинической практики. Оланзапин в инъекционной форме эффективен как при манифестации, так и при экзацербации психоза у наиболее тяжелого контингента госпитализированных пациентов. Препарат упрощает лечебный процесс, облегчает уход за больными, формирует положительное отношение, готовность к сотрудничеству, в лучшую сторону меняет обстановку в отделении.

Появление новой инъекционной формы позволяет рассматривать оланзапин в качестве препарата, обеспечивающего полный цикл терапии. Оланзапин может использоваться – при условии оперативной смены способов введения препарата и титрования доз – на всех этапах лечения от острых психотических приступов до поддерживающей и противорецидивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Battaglia J., Lindborg S.R., Alaka K. et al. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients // *Am. J. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 21. – P. 192–198.
2. Breier A., Meehan K., Wright P. et al. A double-blind dose-response trial of intramuscular (IM) olanzapine versus IM haloperidol and placebo for the treatment of acute agitation in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59, Suppl. 5. – P. 441–448.

3. Wright P., Birkett M., David S. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158, Suppl. – P. 1149–1151.
4. Wright P., Meehan K., Birkett M. et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 1595. – P. 1420–1428.