

УДК 616.895.8–085:615.214

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА СРАВНЕНИЕ АРИПИПРАЗОЛА И ОЛАНЗАПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ*

В. В. Флейшхакер, Р. Д. МакКвейд, Р. Н. Маркус, Д. Арчибалд,
Р. Сванинк, В. Х. Карсон

Австрия, Бельгия, США

Данное многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование продолжительностью 52 недели было направлено на сравнение арипипразола (15–30 мг/сут) и оланзапина (10–20 мг/сут) при лечении обострения симптоматики у пациентов с шизофренией. Пациенты были распределены в соотношении 1:1 с помощью «Системы автоматизированного распределения» (SARA). Распределение пациентов было стратифицировано по центрам исследования и проводилось с использованием коэффициента группировки, равного четырем.

Основные цели исследования: 1) сравнение эффективности арипипразола и оланзапина к 6-й неделе лечения с использованием шкалы PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) [12, 13] и 2) сравнение влияния на увеличение массы тела арипипразола и оланзапина при долгосрочном лечении на основе частоты случаев прибавки массы тела ($\geq 7\%$ увеличение) с момента начала лечения к 26-й неделе. Для получения дополнительной информации о долгосрочном использовании препарата исследование продолжалось до 52-й недели.

В исследовании участвовали пациенты (стационарные и амбулаторные) в возрасте от 18 до 65 лет с диагностированной шизофренией (согласно DSM-IV) и рецидивами, реагиовавшие на лечение другими антипсихотическими препаратами (но не клозапином). Кроме того, пациенты должны были получать амбулаторное лечение не менее 3 месяцев в течение последних 12 месяцев и не принимать антипсихотические препараты в течение, как минимум, 2 дней перед включением в исследование.

Тяжесть расстройств по шкале PANSS составляла не менее 60 и как минимум 4 балла (умеренная выраженность) по двум или более пунктам: «бредовые идеи», «галлюцинаторное поведение», «концептуальная дезорганизация» или «подозрительность». Пациентов разделили на группы приема арипипразола (начальная доза 15 мг/сут; диапазон 15–30 мг/сут) или оланзапина (начальная доза 10 мг/сут; диапазон 10–20 мг/сут). Доза могла быть увеличена, если балл по шкале CGI-I был 3 после, как минимум, одной недели лечения.

Пациенты, балл которых по шкале CGI-I был равен 1–3, или у которых наблюдалось, по крайней мере, 20%-ное снижение общего балла по шкале PANSS к 6-й неделе, продолжали амбулаторное лечение в течение 46-недельной, двойной слепой расширенной фазы. В процессе лечения было разрешено гибкое изменение дозировок в зависимости от эффективности и переносимости. В исследовании прекращали участие пациенты, которым в связи с ухудшением симптомов шизофрении потребовалось пребывание в стационаре.

Исследование проводили при участии 342 исследователей (119 центров) в Австралии, Европе и Южной Америке.

Сопутствующие препараты. Запрещалось применение сопутствующих психотропных препаратов, за исключением бензодиазепинов. Для профилактики состояний возбуждения и проблем со сном разрешалось применение лоразепама в дозе до 4 мг/сут (или диазепам 20 мг/сут). Было запрещено принимать лоразепам в течение 4 часов (12 часов в случае диазепам) перед проведением оценки эффективности и безопасности. Также было запрещено лечение, направленное на профилактику увеличения массы тела. Для контроля экстрапирамидных симптомов (ЭПС) были разрешены антихолинэргические средства в количествах, не превышающих эквивалент 6 мг/сут бензтропина; приме-

*Расширенный реферат статьи, опубликованной в журнале Biol. Psychiatry, 2008, предоставлен для публикации компанией Eli Lilly.

нение этих средств также было запрещено в течение 12 часов перед проведением оценочных мероприятий.

Анализ. Оценку эффективности и безопасности проводили регулярно в течение всего исследования. Основными показателями являлись среднее изменение от начального момента к 6-й неделе общего балла по шкале PANSS и доля пациентов, значительно прибавивших в весе (7% прибавка) к 26-й неделе. Вторичные показатели включали шкалы CGI-S (Общее клиническое впечатление – тяжесть заболевания) и CGI-I [13], среднее изменение массы тела с момента первого визита, оценка ЭПС – шкала Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale) [25], шкала акатизии Барнса (Barnes Akathisia Scale) [1] и шкала патологических непроизвольных движений (AIMS) [9]. Проводили анализ концентрации глюкозы натощак и липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), уровня пролактина в сыворотке. Также оценивали основные показатели состояния организма, проводили электрокардиографию и типовые лабораторные тесты. Определялись нежелательные явления (на основе сообщений самих пациентов или выявленных в результате опроса) и оценивали их возможную связь с принимаемыми препаратами (не связано, возможно, скорее всего).

Причиной для использования разницы в 6 баллов в качестве порога принятия гипотезы, что арипипразол не уступает оланзапину, послужило следующее: в исследованиях активных антипсихотических препаратов, таких как оланзапин, рисперидон, галоперидол, разница между активным препаратом и плацебо обычно составляла 12 баллов по шкале PANSS. Исследования Фазы III в программе разработки арипипразола были способны определить разницу в 12 баллов по шкале PANSS при сравнении плацебо с препаратом. Следовательно, 6 баллов составляют половину от клинически значимой разницы, обычно наблюдаемой при сравнении активного препарата с плацебо. Этот подход был предложен в статье В. Jones и соавт. [10].

При оценочном размере выборки в 620 пациентов статистическая мощность того, что достоверная разница долей пациентов со значительным увеличением веса составляет 15%, больше 99%. Это справедливо при предположении, что 10% пациентов, принимающих арипипразол, и 25% пациентов, принимающих оланзапин, показывают значительное увеличение массы тела к 26-й неделе, и что анализ двусторонний с уровнем значимости 0,05.

Данный оценочный размер выборки в 620 пациентов позволяет показать со статистической мощностью более $0,9 \times 0,99$ (т.е. примерно 90%), что разница в лечении (арипипразол в сравнении с оланзапином) составляет менее 6 баллов по шкале PANSS, и, одновременно, разница долей пациентов со значительным увеличением массы тела к 26-й неделе составляет 15%, при условии, что два критерия независимы.

Результаты

Распределение пациентов и дозировка. Из 750 пациентов, зарегистрированных для участия в исследовании, 703 пациентам назначили лечение (оланзапин, $n=348$; арипипразол, $n=355$). Из них 401 пациент (57%) выбыл из исследования до 52-й недели: 183 пациента (53%) из группы оланзапина и 218 пациентов (61%) из группы арипипразола. Данные о сроке до выбывания свидетельствуют в пользу оланзапина ($p<0,05$). Схема участия в исследовании представлена на рис. 1. Анализ безопасности включал всех пациентов, участвовавших в двойном слепом лечении (арипипразол=349; оланзапин=346). Оценку изменения массы тела проводили только, если пациент принимал исследуемый препарат в течение, как минимум, 14 дней и если измерение массы тела проводилось в начальной точке и после, как минимум, 14 дней приема исследуемого препарата (но не позднее, чем через 7 дней после дня последнего приема) (арипипразол, $n=313$; оланзапин, $n=317$). Анализ эффективности проводили на основании данных всех пациентов, выбранных для анализа безопасности, которые участвовали как минимум в одном мероприятии по оценке эффективности (арипипразол, $n=347$; оланзапин, $n=344$).

В течение всего курса исследования средняя доза оланзапина составляла 15,4 мг/сут, а средняя доза арипипразола – 23,0 мг/сут. Наиболее часто применяемыми сопутствующими препаратами являлись транквилизаторы (анксиолитики); 67% пациентов группы оланзапина и 72% пациентов группы арипипразола принимали, как минимум, 1 дозу анксиолитических средств.

Группы терапии не отличались друг от друга по демографическим и клиническим параметрам (табл. 1). Больше количество пациентов ранее получали лечение оланзапином в группе арипипразола ($n=52,15\%$), чем в группе оланзапина ($n=33,9\%$).

Анализ эффективности

В течение всего 52-недельного периода исследования в обеих группах наблюдалось значительное улучшение симптоматики. Среднее изменение общего балла по шкале PANSS относительно исходного уровня к 6-й неделе составило 29,5 для оланзапина и 24,6 для арипипразола (основная конечная точка, регрессионная модель [PM]), то есть разница между группами лечения составила 4,9. Гипотеза, что арипипразол не менее эффективен, чем оланзапин, не подтвердилась, так как порог принятия гипотезы в 6 баллов (заранее установленный в протоколе) попал в 95%-ый ДИ разницы эффективности лечения. Статистическая значимость разницы в пользу оланзапина установилась ко 2-й неделе и продолжалась до 52-й недели (PM) (рис. 2). К 6-й неделе величина эффекта по Хеджу G свидетельствовала в пользу лечения оланзапином

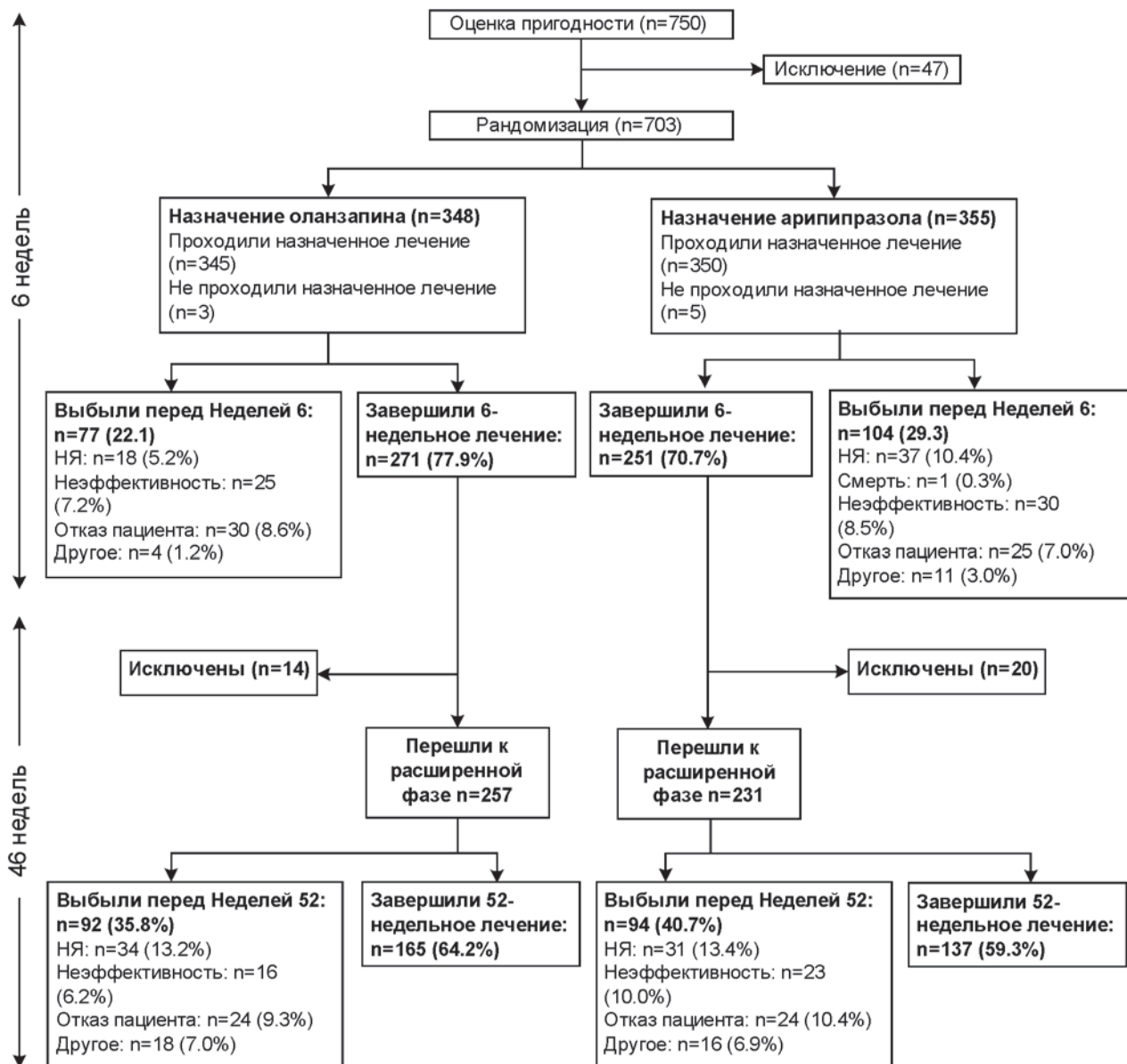


Рис. 1. Схема участия пациентов в исследовании

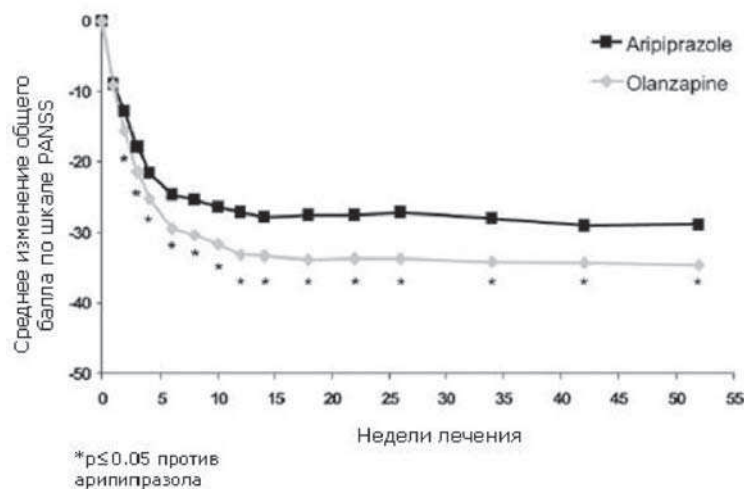


Рис. 2. Среднее изменение общего балла по шкале PANSS с начала исследования; анализ РМ (52 неделя: арипипразол, n=137; оланзапин, n=170)

Таблица 1

Исходные демографические параметры и история болезни

Параметр	Оланзапин n=348	Арипипразол n=355
Возраст (лет)		
Среднее значение	37,3	35,9
Минимальный – Максимальный	18–65	18–64
Пол, n (%)		
Мужчины	196 (56)	203 (57)
Женщины	152 (44)	152 (43)
Раса, n (%)		
Европеоиды	313 (90)	326 (92)
Негроиды	18 (5)	13 (4)
Другие	17 (5)	16 (5)
Масса тела (кг)		
Среднее значение	74,52	75,88
Минимальная – Максимальная	42,20–130,00	41,00–146,47
ИМТ (кг/м ²)		
Среднее значение	25,60	25,92
Медиана	24,54	25,25
Минимальный – Максимальный	15,13–44,82	14,83–41,50
Категории по ИМТ, n (%)		
<23 кг/м ²	122 (36)	112 (33)
23–27 кг/м ²	98 (29)	99 (29)
27 кг/м ²	118 (35)	131 (38)
Тип шизофрении, n (%)		
Дезорганизованный	28 (8)	28 (8)
Кататонический	1 (<1)	1 (<1)
Параноидный	272 (78)	276 (78)
Остаточный	4 (1)	9 (3)
Недифференцированный	43 (12)	41 (12)
Возраст на момент первого пребывания в стационаре в связи с шизофренией (лет)		
Среднее значение	26,8	26,2
Минимальный – Максимальный	12,0–63,0	13,0–64,0
Количество дней между началом текущего обострения и скринингом		
Среднее значение	19,1	19,1
Минимальное – Максимальное	1,0–215,0	0,0–210,0
Стандартная ошибка	1,1	1,1
Предшествующее использование оланзапина, n (%)		
Да	33 (9)	52 (15)
Нет	315 (90)	

Примечания: случайная выборка; ИМТ – индекс массы тела; ^a – данные ИМТ не были получены для 23 пациентов.

(0,39). Похожая величина эффекта наблюдалась в течение 8–52 недели (0,40–0,53).

Анализ вторичных показателей (величина ответа, CGI-S и CGI-I) продемонстрировал сходный характер улучшения симптоматики, как и при оценке общего балла по шкале PANSS в обеих группах лечения. Тем не менее, продолжительный анализ (PM) к 6-й неделе показал статистически значимые отличия среднего изменения исходного балла по шкале CGI-S в пользу оланзапина (оланзапин – 1,42; арипипразол – 1,25) и среднего балла по шкале CGI-I (оланзапин – 2,23; арипипразол – 2,50). К 6-й неделе между группами не было разницы, рассчитанной взвешенным обобщенным оценочным уравнением, в процентном соотношении пациентов, которые были респондентами (оланзапин – 78%; арипипразол – 73%). Все выводы, полученные с помощью модифицированного статистического анализа, не имеют существенных отличий от выводов, полученных с помощью первоначального анализа.

Анализ безопасности

Масса тела. К 26-й неделе (основная конечная точка) 40% пациентов, принимавших оланзапин,

демонстрировали значительное увеличение массы тела в сравнении с 21% пациентов в группе арипипразола. Статистически значимая ($p<0,05$) разница NNT (95% ДИ) составила 5,2 (3,5–10,2) (рис. 3). Похожие результаты наблюдались к 52-й неделе (оланзапин 43%; арипипразол 21%; NNT [95% ДИ], 4,5 [3,1–8,3]).

Среднее изменение массы тела с начального момента статистически значимо отличалось между группами терапии (для всех $p<0,001$, кроме 4 дня, где $p<0,05$) в пользу арипипразола (анализ PM). Среднее изменение массы тела пациентов с начального момента к 26-й неделе составило +4,30 кг в группе оланзапина и +0,13 кг в группе арипипразола ($p<0,001$; PM), а к неделе 26-й – +4,74 кг в группе оланзапина против +0,32 кг в группе арипипразола ($p<0,001$; PM). Величина эффекта по Хеджу G была большой и в пользу лечения арипипразолом: к 26-й неделе (-1,96) и к 52-й неделе (-2,08).

ЭПС. Среднее значение исходного балла по шкале Симпсона-Ангуса, шкале AIMS и шкале акатизии Барнса свидетельствует о том, что некоторые пациенты имели значительные экстрапирамидные симптомы в период вхождения в исследование

(12,1; 0,63 и 0,32 соответственно). Среднее изменение общего балла по шкале Симпсона-Ангуса с начального момента к 52-й неделе составило -1,2 в группе оланзапина и -0,7 в группе арипипразола ($p < 0,001$; анализ ЭН). Улучшение по шкале AIMS наблюдалось в обеих группах терапии в любой момент времени, при этом среднее изменение с начального момента к 52 неделе было -0,24 для оланзапина и -0,27 для арипипразола ($p < 0,74$; анализ экстраполированного наблюдения, ЭН). Среднее изменение балла по шкале акатизии Барнса к 52-й неделе равнялось -0,10 для группы оланзапина и без изменений для группы арипипразола ($p < 0,043$; анализ ЭН).

У 44 пациентов (13%) в группе оланзапина и 73 пациентов (21%) в группе арипипразола отмечалась ЭПС. Наиболее частыми в обеих группах являлась акатизия (оланзапин – 6%; арипипразол – 9%). Однако только два пациента (1%), принимавшие оланзапин, и шесть пациентов (2%), принимавших арипипразол, прекратили участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями, связанными с ЭПС. Что касается приема антихолинэргических средств, 16% пациентов в группе арипипразола и 9% пациентов в группе оланзапина принимали, как минимум, одну дозу антихолинэргических препаратов в течение 52-недельного курса исследования.

Глюкоза и метаболизм липидов. Значительно большее количество пациентов группы оланзапина в сравнении с группой арипипразола демонстрировали повышение уровня общего холестерина натощак, холестерина ЛПНП и триглицеридов (для всех значений $p < 0,001$) (табл. 2 и 3). К тому же, у большего количества пациентов группы оланзапина в сравнении с группой арипипразола наблюдалось выявленное впервые повышение уровня общего холестерина натощак, повышение уровня триглицеридов натощак и повышение холестерина ЛПНП натощак (для всех значений $p < 0,001$). Среднее изменение уровня холестерина натощак, ЛПНП и триглицеридов было также в пользу арипипразола (табл. 3).

Не было зарегистрировано групповых различий в процентном соотношении пациентов, имеющих клинически значимый уровень холестерина ЛПНП ($p = 0,383$), глюкозы натощак ($p = 0,810$) или гликированного гемоглобина натощак ($p = 0,056$).

Пролактин. У значительно большего количества пациентов группы оланзапина в сравнении с группой арипипразола наблюдался повышенный уровень пролактина (47% против 9%; $p < 0,001$) и впервые выявленная гиперпролактинемия (43% против 7%; $p < 0,001$). Арипипразол демонстрировал большую, чем оланзапин, способность (89% и 43% соответственно, $p < 0,001$) приводить к нормализации

Таблица 2

Процентное соотношение пациентов (все пациенты и впервые выявленные), имеющих клинически значимые уровни липидов

Параметр	Все пациенты				Впервые выявлены ^a			
	Арипипразол		Оланзапин		Арипипразол		Оланзапин	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Повышенный уровень холестерина натощак (≥ 200 мг/дл)	182	37% ^b	173	62%	62	16% ^b	62	52%
Повышенный уровень ЛПНП натощак (≥ 120 мг/дл)	181	36% ^b	171	58%	60	13% ^b	63	51%
Сниженный уровень ЛПВП натощак (≤ 40 мг/дл)	181	48%	173	53%	62	27%	59	32%
Повышенный уровень триглицеридов натощак (≤ 150 мг/дл)	174	36% ^b	169	56%	70	16% ^b	67	43%

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ^a – не включает пациентов, у которых были повышены исходные показатели; ^b – $p < 0,001$.

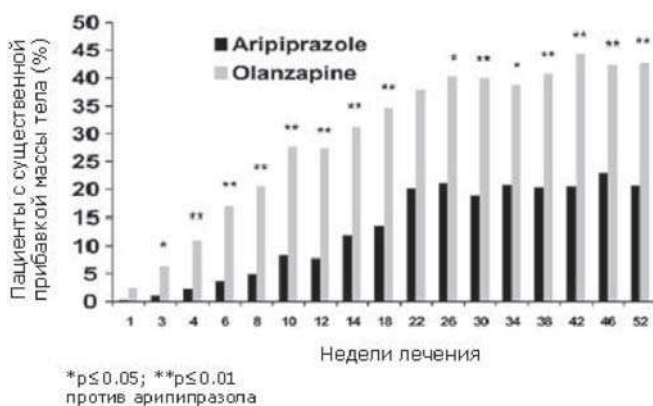


Рис. 3. Процентное соотношение пациентов, у которых наблюдалось значительное увеличение массы тела ($\geq 7\%$ с начального момента), полученное из взвешенного обобщенного оценочного уравнения (52 неделя: арипипразол, $n = 136$; оланзапин, $n = 176$)

Таблица 3

Среднее изменение уровня липидов с исходного момента к моменту окончания исследования

Параметр	Арипипразол		Оланзапин		p
	n	мг/дл	n	мг/дл	
Холестерин натощак	113	-17,0	111	5,8	$< 0,001$
ЛПНП натощак	112	-17,0	104	2,2	$< 0,001$
ЛПВП натощак	112	5,4	109	4,8	0,692
Триглицериды натощак	111	-25,2	108	10,5	0,003

Примечания: анализ с переносом данных последнего измерения вперед; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

уровня пролактина у пациентов, имеющих повышенный уровень во время вхождения в исследование. В целом, среднее уменьшение уровня пролактина сыворотки составило 12,3 нг/мл в группе оланзапина в сравнении со средним снижением, равным 22,2 нг/мл, в группе арипипразола ($p < 0,001$).

Основные показатели жизнедеятельности и изменения на ЭКГ. Частота возникновения отклонений в основных показателях состояния организма была приблизительно равной для обеих групп терапии. В группе оланзапина один пациент прекратил участие в исследовании в связи с гипертензией и один пациент – в связи с аритмией. ЭКГ показала при обработке значение QTc ≥ 450 мс и $\geq 10\%$ увеличение с исходного момента для девяти пациентов, принимающих оланзапин (3%), и трех пациентов, принимающих арипипразол (1%) – расчет с помощью формулы Базетта [2] – и для одного пациента из группы оланзапина (1%) и ни для одного пациента из группы арипипразола при использовании формулы отделения нейрофармакологии FDA [8].

Нежелательные явления (НЯ), о которых пациенты сообщили самостоятельно, и частота возникновения которых была 5% среди пациентов любой группы терапии, представлены в табл. 4. Всего 124 пациента из 695 пациентов, включенных в выборку для оценки безопасности, прекратили участие в исследовании в связи с развитием НЯ (оланзапин, $n=54$ [16%]; арипипразол, $n=70$ [20%]). Наиболее часто возникающие НЯ, которые приводили к выбыванию из исследования, были связаны с основным заболеванием, особенно шизофренией, и пребыванием в стационаре для получения психосоциальной помощи.

Всего 111 пациентов испытывали серьезные НЯ в течение 52-недельного двойного слепого периода исследования или в течение 30 дней после прекращения участия в исследовании (оланзапин, $n=50$ [14%]; арипипразол, $n=61$ [17%]). Один пациент умер во время проведения исследования в результате асфиксии, связанной с алкогольным опьянением (аспирация рвотных масс во сне). Еще один пациент умер от асфиксии через 3 дня после преждевременного выбывания из исследования (проглотил мыло во время тяжелого эпизода делирия); пациент принимал галоперидол, рисперидон и амисульприд после выбывания из исследования. Оба случая смерти пациентов, входящих в группу приема арипипразола, были классифицированы как не связанные с приемом препарата исследования.

Обсуждение

Данное исследование было направлено на сравнение эффективности арипипразола и оланзапина на основании общей шкалы PANSS после 6 недель лечения путем демонстрации не меньшей эффективности, а также на сравнение способности двух препаратов вызывать увеличение массы тела после 26-ти недель лечения. В результате применения обоих препаратов к 6-й неделе наблюдалась значи-

Таблица 4

Частота возникновения появившихся во время лечения НЯ, зафиксированных как минимум у 5% пациентов любой группы терапии

Основной термин ^a	Количество (%) пациентов	
	Оланзапин $n=346$	Арипипразол $n=349$
Прибавка массы тела	73 (21)	21 (6)
Бессонница	71 (21)	95 (27)
Тревога	45 (13)	56 (16)
Сонливость	37 (11)	15 (4)
Астения	32 (9)	27 (8)
Головная боль	28 (8)	54 (15)
Шизофреническая реакция	24 (7)	32 (9)
Акатизия	21 (6)	33 (9)
Ксеростомия	20 (6)	10 (3)
Ажитация	18 (5)	23 (7)
Тошнота	12 (3)	30 (9)
Тремор	11 (3)	21 (6)
Рвота	10 (3)	23 (7)
Психосоциальная помощь	8 (2)	21 (6)
Экстрапирамидный синдром	4 (1)	20 (6)

Примечания: выборка для оценки безопасности; ^a – модифицированный COSTART.

мая редукция симптоматики. Средняя разность в улучшении между оланзапином и арипипразолом, равная 4,9 баллам по общей шкале PANSS, не позволяет утверждать, что эффективность арипипразола, как минимум, не хуже в отношении основного параметра эффективности. Но в то же время, значительно большее количество пациентов, проходивших лечение оланзапином, испытывали значимую прибавку массы к 26-й неделе, чем пациенты, принимавшие арипипразол, таким образом, подтверждает-ся вторая основная гипотеза исследования.

Несмотря на то, что в обеих группах отмечалось значительное улучшение, при приеме оланзапина оно было статистически значимо более выражено. Однако респонденты в обеих группах, которые вошли в расширенную фазу исследования, показывали схожую эффективность лечения на основании среднего изменения баллов по шкале PANSS от начального значения, поэтому предполагается, что долгосрочная эффективность лечения арипипразолом может быть схожей с эффективностью лечения оланзапином у пациентов, которые изначально реагировали (к 6-й нед.) на лечение.

Этому исследованию недостает принятого стандарта для определения не меньшей эффективности препарата при лечении шизофрении, хотя предполагалось, что различие в 6 баллов по шкале PANSS будет обозначать половину величины клинически значимой разницы. Апостериорный анализ корреляции между баллами по шкале PANSS и баллами по шкале CGI-I был проведен в попытке понять клиническую значимость разницы терапии в баллах по шкале PANSS. 1 балл изменения по шкале CGI-I (например, от «4 – нет изменений» до «3 – минимальные улучшения») был связан со средним

изменением по шкале PANSS, равным 12,65 баллов. Таким образом, разница между группами терапии в 5,21 баллов соотносится с разницей <0,5 балла по шкале CGI-I. Клиническая значимость этой разницы является спорной, как обсуждалось в статье S.Leucht и соавт. [16].

Апостериорный корреляционный анализ среднего изменения от начальных значений баллов по шкале PANSS и увеличения массы тела к 6-й и 52-й неделе показал, что пациенты, у которых наблюдалось значительное увеличение веса, имели и большие средние улучшения начальных значений по шкале PANSS (-35,4 и -40,3 к 6-й и 52-й неделе соответственно), чем пациенты, которые не набирали вес (-23,8 и -23,0 к 6-й и 52-й неделе соответственно). Так как больше пациентов, принимавших оланзапин, имели прибавку в весе, разница эффективности может отчасти объясняться разницей в увеличении веса. Повышенная склонность пациентов, принимавших оланзапин, набирать вес и повышенная сонливость могли бы являться признаками, компрометирующими слепой дизайн исследования.

Возможно, доза арипипразола, назначаемая в этом исследовании, ниже оптимальной, так как арипипразол до сих пор является испытываемым препаратом. Следовательно, более высокий уровень выбывания из исследования в связи с развитием НЯ в течение первых 6-ти недель приема арипипразола может быть результатом неоптимального подбора дозы.

Лечение арипипразолом продемонстрировало значительное превосходство по всем параметрам, которые касаются массы тела, и статистически значимое различие средней прибавки массы тела в сравнении с оланзапином. Это очень важные результаты в условиях, когда прибавка массы тела является распространенной причиной несоблюдения режима приема антипсихотических препаратов [14, 22, 27] и связана с развитием серьезных осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, гипертензия, сахарный диабет, заболевания суставов и опорно-двигательного аппарата и метаболический синдром [21]. В этом исследовании применение арипипразола, в сравнении с оланзапином, имело также благоприятное влияние на гипертриглицеридемию, гипергликемию и повышенный уровень холестерина ЛПНП, все дополнительные факторы риска развития метаболического синдрома [23] и сердечно-сосудистых заболеваний [20].

В курсе лечения оба препарата способствовали улучшению по шкале AIMS и шкале Симпсона-Ангуса, хотя различие между типами лечения было статистически значимым для шкалы Симпсона-Ангуса только на основании анализа экстраполированного наблюдения (ЭН), но не анализа случая наблюдения (СН). По шкале акатизии Барнса пациенты группы оланзапина демонстрировали небольшое улучшение относительно исходного уровня, тогда как у пациентов группы арипипразола различий с исходным уровнем не наблюдалось; разница была статистически значимой только на основании ЭН анализа. Отличие СН и ЭН анализа может быть основано на том факте, что пациенты, испытывающие ЭПС, имеют меньшую вероятность завершить исследование. Тем не менее, частота выбывания из исследования в связи с развитием ЭПС довольно мала. Большее количество сообщений о НЯ, связанных с ЭПС, поступало от пациентов группы арипипразола (21% для арипипразола, 13% для оланзапина). Напротив, в ранее проведенном исследовании, которое имело практически идентичный дизайн, была показана сходная величина НЯ, связанных с ЭПС, для оланзапина (16%) и арипипразола (17%) [19].

В сравнении с группой оланзапина, в группе арипипразола было значительно меньшее количество пациентов, исходный уровень пролактина которых соответствовал нормальному значению, но в процессе лечения отклонился от нормы. К тому же, в группе арипипразола было значимо большее количество пациентов, исходный уровень пролактина которых не соответствовал нормальному значению, но в процессе лечения нормализовался, хотя любой из этих лабораторных выводов, перенесенный на соответствующее клиническое различие безопасности, не поддается оценке.

Оба препарата в целом хорошо переносились пациентами. Общая частота возникновения зафиксированных НЯ не различалась между группами терапии. В ходе исследования были зарегистрированы два летальных исхода, но ни один из них не рассматривается как связанный с применением исследуемого препарата.

В заключение необходимо отметить, что основным результатом данного исследования является демонстрация статистически значимого превосходства эффективности оланзапина в сравнении с арипипразолом, а также меньшего влияния арипипразола на увеличение массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia // Br. J. Psychiatry. 1989. Vol. 154. P. 672–676.
2. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms // Heart. 1920. Vol. 7. P. 353–370.
3. Bristol-Myers Squibb Clinical Study Report CN138003Synopsis – A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Aripiprazole and Olanzapine in the Treatment of Patients with Acute Schizophrenia. Available at: <http://ctrbms.com/pdf/CN138003pdf>. Accessed September 1, 2008.
4. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel anti-psychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 302. P. 381–389.
5. Dmitrienko A., Molenberghs G., Chuang-Stein C., Offen W. Analysis of Clinical Trials Using SAS: A Practical Guide. Cary, North Carolina: SAS Institute, 2005.
6. Duggan L., Fenton M., Rathbone J. et al. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst. Rev. CD001359. 2005
7. Fleischhacker W.W. Aripiprazole // Expert Opin. Pharmacother.

2005. Vol. 6. P. 2091–2101.

8. Food and Drug Administration Recommendations for QT Interval Correction (FDA Guidance in Response to Pre-NDA Meeting). Rockville Pike, Maryland: FDA Division of Neuropharmacological Drug Products, 2000.

9. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised. Rockville, Maryland: US Department of Health Services, 1976.

10. Jones B., Jarvis P., Lewis J.A., Ebbutt A.F. Trials to assess equivalence: The importance of rigorous methods // *BMJ*. 1996. Vol. 313. P. 36–39.

11. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 441. P. 137–140.

12. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. Positive and Negative Syndrome Manual. North Tonawanda, New York: Multi-Health Systems, 1987.

13. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13. P. 261–276.

14. Kurtzthaler I., Fleischhacker W.W. The clinical implications of weight gain in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, Suppl. 7. P. 32–37.

15. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 20. P. 612–627.

16. Leucht S., Kane J.M., Etschel E. et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical implications // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31. P. 2318–2325.

17. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18. P. 251–267.

18. McQuade R.D., Burris K.D., Jordan S. et al. Aripiprazole: A dopa-

mine-serotonin system stabilizer // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5. P. S176.

19. McQuade R.D., Stock E., Marcus R. et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 47–56.

20. National Cholesterol Education Program Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.

21. Newcomer J.W. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: A comprehensive literature review // *CNS Drugs*. 2005. Vol. 19. P. 1–93.

22. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 1121–1128.

23. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 391–397.

24. Robins J.M., Rotnitzky A., Zhao L.P. Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data // *J. Am. Stat. Assoc.* 1995. Vol. 90. P. 106–121.

25. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* 1970. Vol. 212. P. 11–19.

26. Sprague D.A., Loewen P.S., Raymond C.B. Selection of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia // *Ann. Pharmacother.* 2004. Vol. 38. P. 313–319.

27. Weiden P.J., Mackell J.A., McDonnell D.D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 66. P. 51–57.

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА СРАВНЕНИЕ АРИПИПРАЗОЛА И ОЛАНЗАПИНА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

В. В. Флейшхакер, Р. Д. МакКвейд, Р. Н. Маркус, Д. Арчибалд, Р. Сванинк, В. Х. Карсон

Введение: было проведено мало исследований, направленных на прямое сравнение эффективности и переносимости атипичных антипсихотических средств.

Методы: многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое исследование направлено на сравнение эффективности и переносимости аripипразола (n=355) и оланзапина (n=348) у пациентов с обострениями шизофрении. Пациенты с баллами 1-3 по шкале CGI-I (Общая клиническая оценка – улучшение) или с ≥20%-ным снижением по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов) после прохождения 6-недельной срочной фазы лечения могли перейти к 46-недельной фазе дополнительного амбулаторного лечения. Основные цели исследования: сравнение эффективности после 6 недель лечения и влияния на увеличение массы тела после 26 недель лечения.

Результаты: средняя доза оланзапина составляла 15,4 мг/сут, а средняя доза аripипразола – 23,0 мг/сут. Больше количество пациентов, принимавших оланзапин (47%), завершили 52-недельное исследование в сравнении с количеством пациентов, завершивших лечение аripипразолом (39%); данные о времени участия в исследовании перед выбыванием свидетельствуют в пользу оланзапина (p<0,05). После 6 недель среднее

изменение общего балла по шкале PANSS (оланзапин – 29,5; аripипразол – 24,6 [регрессионная модель]) продемонстрировало различие в лечении в 4,9 баллов. Так как заранее установленный порог (6 баллов) для принятия гипотезы, что аripипразол не уступает оланзапину, попадает в 95%-ный доверительный интервал (2,2–7,6) различий в лечении, по этим оценкам оланзапин оказался эффективнее, чем аripипразол.

Большее количество пациентов, принимавших оланзапин (40%), продемонстрировали существенное увеличение массы тела к 26 неделе в сравнении с пациентами, принимавшими аripипразол (21%; p<0,05 [взвешенное обобщенное оценочное уравнение]), причем значительные различия наблюдались с 3 недели. Среднее увеличение массы тела к 26 неделе было значительно выше в случае оланзапина, чем аripипразола (+4,30 кг против +0,13 кг, соответственно).

Выводы: оланзапин продемонстрировал статистически значимое превосходство в эффективности в сравнении с аripипразолом, тогда как применение аripипразола сопровождается существенно меньшим увеличением массы тела.

Ключевые слова: аripипразол, атипичные антипсихотики, оланзапин, шизофрения, увеличение массы тела.

A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY OF ARIPIPRAZOLE AND OLANZAPINE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

W. W. Fleischhacker, R. D. McQuade, R. N. Marcus, D. Archibald, R. Swanink, W. H. Carson

Background: Few studies have directly compared the efficacy and tolerability of atypical agents.

Methods: This multicenter, randomized, double-blind study compared the efficacy and tolerability of aripiprazole (n=355) with olanzapine (n=348) in patients with schizophrenia experiencing acute relapse. After a 6-week acute treatment phase, patients with Clinical Global Impression-Improvement =1–3 or ≥20% reduction in the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total score could progress to the 46-week outpatient extension phase. Co-primary study objectives were to compare efficacy at Week 6 and weight gain liability from baseline to Week 26.

Results: The mean olanzapine dose was 15.4 mg/day compared with a mean aripiprazole dose of 23.0 mg/day. More patients treated with olanzapine (47%) completed the 52-week study than those treated with aripiprazole (39%); time to discontinuation was significantly in favor of olanzapine (p<0.05). At Week 6, mean change in PANSS Total score (olanza-

pine – 29.5; aripiprazole – 24.6; [random regression model]) showed a treatment difference of 4.9 points. As the pre-specified non-inferiority margin (6 points) was within the 95% confidence interval (2.2–7.6) for treatment difference, olanzapine proved to be superior to aripiprazole on this measure. More patients experienced significant weight gain at Week 26 with olanzapine (40%) than with aripiprazole (21%; p<0.05 [weighted generalized estimating equation analysis]), with significant differences observed from Week 3. Mean weight gain at Week 26 was significantly greater with olanzapine than with aripiprazole (+4.30 kg vs. +0.13 kg, respectively).

Conclusions: Olanzapine had a statistically significant efficacy advantage over aripiprazole, whereas aripiprazole was associated with significantly less weight gain.

Key words: aripiprazole, atypical antipsychotics, olanzapine, schizophrenia, weight gain.