

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АРИПИПРАЗОЛОМ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕЦИДИВОМ ШИЗОФРЕНИИ ИЛИ ХРОНИЧЕСКИМ СТАБИЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ БОЛЕЗНИ: ОТКРЫТОЕ, 52-НЕДЕЛЬНОЕ СРАВНЕНИЕ С ОЛАНЗАПИНОМ¹

В. К. Чржановски, Р. Н. Маркус, А. Торбейнс, М. Нилас, Р. Д. Мак-Куад

*Медицинская академия в Белостоке, отделение психиатрии (Польша),
Компания Bristol-Myers Squibb (США, Бельгия),
Otsuka America Pharmaceutical, Inc. (США)*

Непрерывная поддерживающая терапия является ключевым фактором эффективного лечения шизофрении (1, 8, 10). Для длительного предотвращения рецидивов у больных со стабильной шизофренией эффективны как типичные, так и атипичные антипсихотики, хотя имеются данные, что последние могут быть более эффективными, чем типичные антипсихотические препараты (7). Хотя при использовании атипичных антипсихотиков наблюдается лучшая переносимость и безопасность, профиль нежелательных явлений (НЯ) варьирует внутри класса атипичных препаратов.

Отдельные атипичные антипсихотики связаны с возникновением медленно развивающихся НЯ, таких как прибавка веса и сексуальная дисфункция (14). Ожирение, диабет и дислипидемия – это все независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (3, 11). Поэтому следует уделять особое внимание любым изменениям массы тела или метаболических процессов, связанным с применением некоторых атипичных препаратов.

Целью данного 52-недельного открытого расширенного исследования было сравнение эффективности и безопасности арипипразола и оланзапина. Оланзапин – более ранний, широко применяемый атипичный препарат, в то время как арипипразол – один из последних антипсихотиков с новым механизмом действия. Как краткосрочные, так и продолжительные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность арипипразола при шизофрении (4, 5, 12, 13). Как пациенты со стабильной формой заболевания, завершившие первоначальную фазу двойного слепого лечения, так и больные,

имевшие обострение во время начального этапа, были включены в данную расширенную фазу, которая позволяет оценить эффективность лечения в этих двух различных популяциях пациентов.

Материалы и методы

Данное 52-недельное многоцентровое открытое расширенное исследование представляло собой сравнение арипипразола с оланзапином при хронической стабильной шизофрении или у пациентов с острыми психотическими расстройствами.

В исследовании больные были рандомизированы на две группы с ежедневным (один раз в день) приемом арипипразола (15–30 мг/день) или оланзапина (10–20 мг/день) на протяжении 52 недель. Использование арипипразола было начато с дозы 15 мг, а оланзапина – 10 мг; эти дозировки могли еженедельно уточняться в зависимости от эффективности и переносимости. Процедура рандомизации распределила пациентов на группы с оланзапином или арипипразолом, однако не учитывала статус рецидива; поэтому количество больных со стабильным состоянием или с обострением в каждой лечебной группе в дизайне исследования не контролировалось.

Использовались базовые баллы, полученные в начале расширенной фазы – измерение до начала или в первый день приема исследуемых препаратов. Оценка эффективности выполнялась при помощи шкал PANSS и CGI на 8, 16, 28 и 52 неделе. Связанные с экстрапирамидными симптомами НЯ изучались с применением шкалы Симпсон-Ангус (SAS), шкалы акатизии Барнса (BARS) и шкалы непроизвольных патологических движений (AIMS) на 8, 16, 28 и 52 неделе. Измерения массы тела и клинические лабораторные анализы также выполнялись на 8, 16, 28 и 52 неделе. Нежелательные

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в *Psychopharmacology*. – 2006. – P. 189–259.

явления и их связь с проводимым лечением, а также основные показатели состояния организма фиксировались на протяжении всего исследования. Больные пребывали в своем обычном режиме при стабильных дозировках (насколько это возможно).

Анализ эффективности осуществлялся как на наборе данных наблюдаемых случаев (ОС), так и с переносом вперед данных последнего наблюдения (LOCF). Оценка изменений относительно базового уровня показателей PANSS, баллов по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), SAS, AIMS, BARS, липидов, массы тела, пролактина и гликозилированного гемоглобина проводилась методом ковариационного анализа (ANCOVA). Метод предусматривал использование базовых показателей в качестве ковариант, а результаты лечения – в качестве основного эффекта.

Средние баллы CGI-I анализировались с использованием ANOVA (результаты лечения – основной эффект). Процент больных со значительной прибавкой веса анализировался при помощи теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН).

Результаты

Демографические данные и распределение пациентов. 214 больных было включено в открытое исследование. Пациенты со стабилизированным хроническим заболеванием (n=112), а также больные, соответствующие критериям рецидива (n=102), рандомизированы на группы, в которых принимался арипипразол или оланзапин. Среди пациентов со стабильно протекающим процессом 49 человек рандомизированы в группу с арипипразолом и 63 – с оланзапином. Среди больных, имеющих рецидив, 55 и 47 человек рандомизированы, соответственно, в группу арипипразола и оланзапина (рис.1). Следует отметить, что в данном исследовании в группу с арипипразолом было рандомизировано больше пациентов (54%), чем в группу с оланзапином (46%). Всего 52-недельное продленное открытое исследование завершили 147 больных (69%). Причины прерывания участия в исследуемых группах были схожими (рис. 1). Основная из них в обеих группах – добровольный отказ.

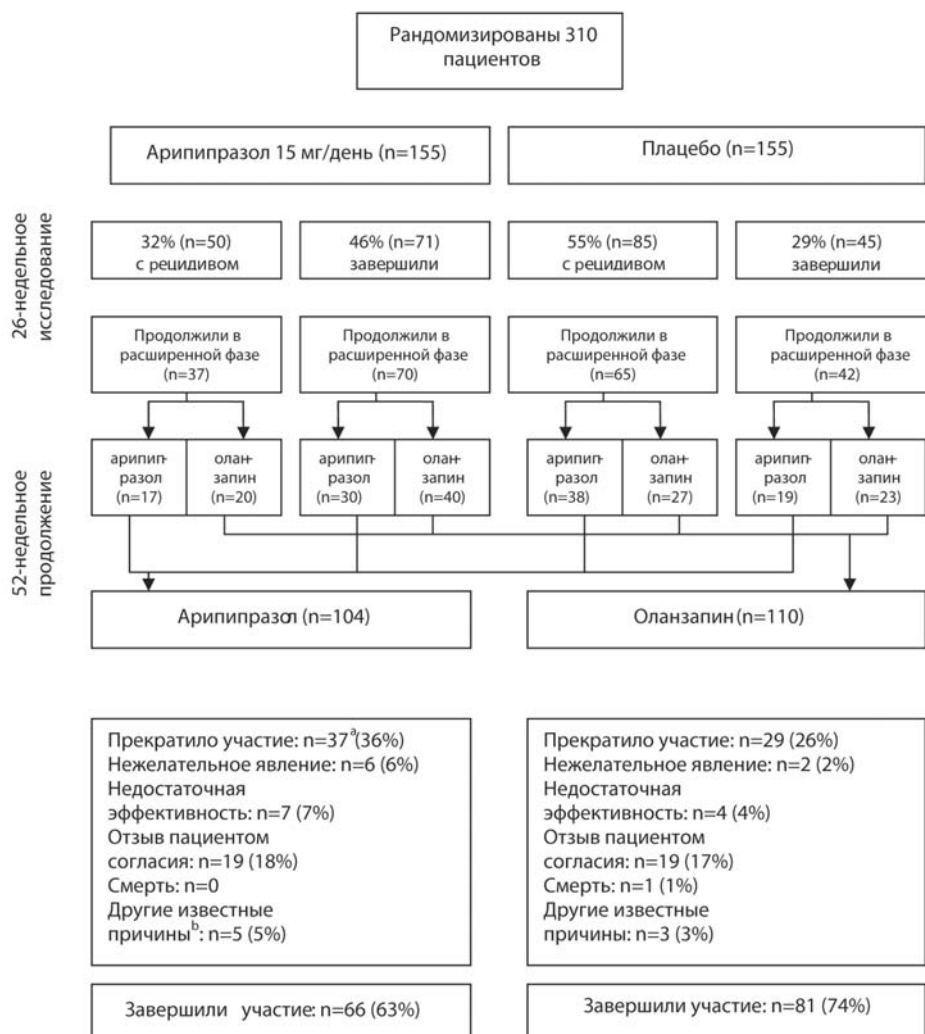


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечания: ^a – еще один пациент прекратил участие по неизвестной причине без получения исследуемого препарата; ^b – включены пациенты с ненадежными результатами и утерянные для дальнейшего наблюдения.

Демографические характеристики пациентов в обеих группах были схожими (табл. 1). В исследовании принимало участие больше мужчин, чем женщин (54% против 46%) и большинство больных (96%) имели белый цвет кожи. У пациентов со стабильным протеканием заболевания и у больных с обострением демографические данные были схожими. В конечной точке средняя доза арипипразола составляла 22,0 мг/день и оланзапина – 14,2 мг/день.

Эффективность. Среди пациентов с хронической стабильной шизофренией была обеспечена эф-

фективность терапии с аналогичными средними показателями улучшения общего балла PANSS на 52 неделе по сравнению с базовым уровнем: арипипразол (-4,6) и оланзапин (-5,5) ($p=0,661$; LOCF) (рис. 2а). У пациентов, завершивших 52-недельное исследование, улучшение в сравнении с базовыми данными также было схожим в данных двух группах (арипипразол, -7,9; оланзапин, -7,4; $p=0,694$, OC) (рис. 2а).

Также наблюдалось улучшение общих баллов PANSS у пациентов с острым рецидивом шизофрении в обеих группах (с арипипразолом и оланзапином). На 52-й неделе среднее улучшение общих баллов PANSS составило -21,8 и -23,8 пунктов, соответственно, при использовании арипипразола и оланзапина ($p=0,606$; LOCF) (рис. 2б).

Пациенты со стабильной шизофренией и остро протекающим процессом, получавшие арипипразол и оланзапин, на 52-й неделе демонстрировали схожие изменения баллов позитивного и негативного разделов шкалы PANSS как при OC, так и LOCF анализе (табл. 2). В результате оценки по CGI также получены схожие показатели эффективности в группах как у больных со стабильным, так и острым течением заболевания (табл. 2).

Безопасность и переносимость

Нежелательные явления. Частота возникновения НЯ была схожей в группах с арипипразолом и оланзапином (табл. 3). При этом большинство этих явлений носило легкий или умеренный характер. Бессонница – наиболее распространенное НЯ, зафиксированное в обеих группах (арипипразол – 24%; оланзапин – 26%). Отличались только показатели прибавки веса ($\geq 5\%$): оланзапин – 5%; арипипразол – 0%.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

Параметр	Арипипразол (15–30 мг)	Оланзапин (10–20 мг)	Всего
Рандомизировано пациентов (n)	104	110	214
Пол, n (%)			
Мужской	59 (57)	57 (52)	116 (54)
Женский	45 (43)	53 (48)	98 (46)
Цвет кожи, n (%)			
Белый	101 (97)	105 (95)	206 (96)
Черный	0	3(3)	3(1)
Латино-американцы	3(3)	2(2)	5(2)
Возраст (лет)			
Средний (SE)	41,7 (1,2)	41,3 (1,3)	41,5 (0,9)
Мин-Макс	18,0-74,0	18,0-77,0	18,0-77,0
Вес (кг) ^а			
Средний (SE)	72,1 (1,78)	72,1 (1,78)	73,0 (1,2)
Мин-Макс	45,0-135,6	45,2-158,9	45,0-158,9
Возраст на момент постановки диагноза (лет)			
Средний (SE)	30,7 (1,1)	30,2 (1,0)	30,4 (0,7)
Мин-Макс	14,0-60,0	6,0-61,0	6,0-61,0

Примечания: ^а – последнее измерение до начала или в первый день открытого расширенного исследования; SE – стандартная ошибка.

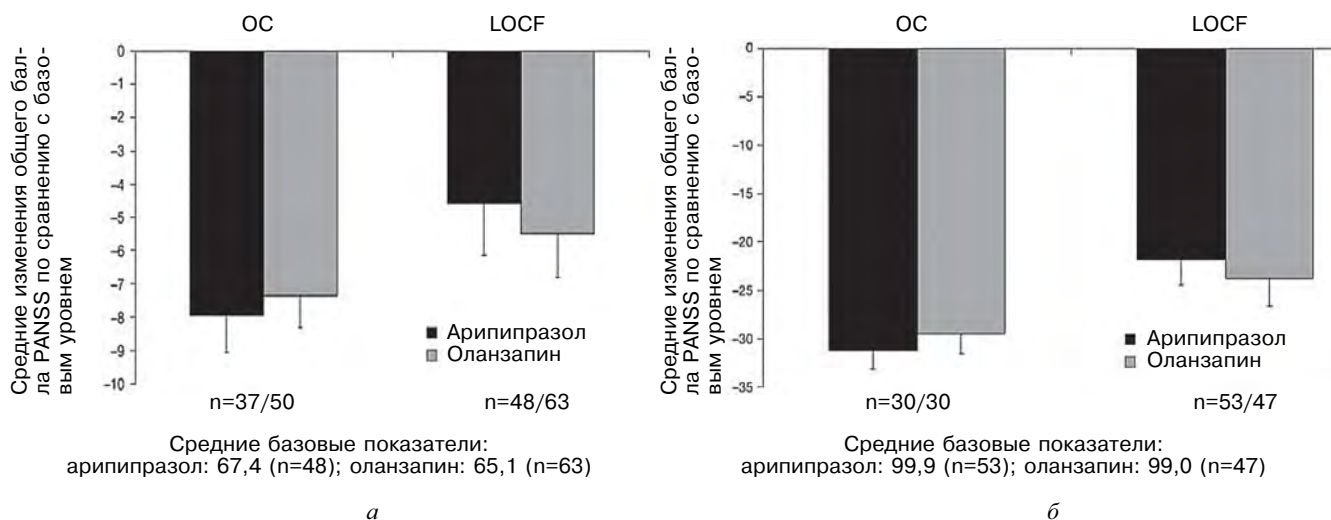


Рис. 2. Средние \pm SE изменения общего балла PANSS по сравнению с базовым уровнем на 52 неделе у пациентов:

а – с хронической стабильной шизофренией (OC и LOCF анализ);

б – с острым рецидивом (OC и LOCF анализ)

Примечания: базовый уровень – базовые показатели продленного исследования (последнее измерение перед началом или в первый день получения препарата); PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов; OC – наблюдаемые случаи; LOCF – перенос вперед данных последнего наблюдения.

Средние изменения показателей эффективности по сравнению с базовым уровнем у пациентов с хронической стабильной шизофренией и острыми психозами

Оценочная шкала	Хроническое стабильное состояние		Острый психоз	
	Арипипразол	Оланзапин	Арипипразол	Оланзапин
Позитивная шкала PANSS				
Средний базовый уровень	12,65	12,17	22,79	22,64
Средние изменения на 52-й неделе (LOCF)	-0,41	-0,86	-6,30	-7,47
Средние изменения на 52-й неделе (OC)	-1,52	-1,29	-9,18	-9,42
Негативная шкала PANSS				
Средний базовый уровень	20,52	20,22	26,53	25,60
Средние изменения на 52-й неделе (LOCF)	-1,89	-2,01	-4,54	-3,84
Средние изменения на 52-й неделе (OC)	-2,21	-2,40	-6,50	-4,70
CGI-S				
Средний базовый уровень	3,06	3,00	4,43	4,34
Средние изменения на 52-й неделе (LOCF)	0,02	-0,05	-0,75	-0,87
Средние изменения на 52-й неделе (OC)	-0,11	-0,10	-1,18	-1,09
CGI-I				
Средние изменения на 52-й неделе (LOCF)	3,17	3,08	2,98	2,89
Средние изменения на 52-й неделе (OC)	2,86	2,98	2,13	2,43

Примечания: отсутствуют статистически значимые ($p < 0,05$) различия между лечебными группами по какому-либо из показателей; количество пациентов: базовые показатели и LOCF-анализ: арипипразол – стабильное течение $n=48$, острое течение $n=53$ (за исключением CGI-S и CGI-I, $n=54$); оланзапин – стабильное течение $n=63$, острое течение $n=47$; OC-анализ: арипипразол – стабильное течение $n=37$, острое течение $n=30$; оланзапин – стабильное течение $n=50$, острое течение $n=30$; PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов; OC – наблюдаемые случаи; LOCF – перенос вперед данных последнего наблюдения; CGI – шкала общего клинического впечатления; CGI-I – шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S – шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания.

О серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) сообщалось у девяти пациентов из группы арипипразола и у семи пациентов из группы оланзапина. Шизофреническая реакция – единственное явление, которое наблюдалось у более чем одного больного каждой группы (арипипразол, $n=4$; оланзапин, $n=4$). Зафиксирован один летальный исход – от сердечной недостаточности умерла 57-летняя женщина из группы оланзапина; по мнению исследователя, маловероятно, чтобы ее смерть была связана с приемом исследуемого препарата. В анамнезе этой пациентки отсутствовали данные о соответствующей патологии. В детском возрасте больная перенесла скарлатину и ревматическую атаку; на протяжении 48 часов до смертельного исхода какие-либо признаки или симптомы отсутствовали. В это время не наблюдались другие НЯ, а в течение 14 дней до события не проводилась сопутствующая лекарственная терапия.

Экстрапирамидные симптомы и акатизия. Средние изменения базовых показателей на 52-й неделе по шкалам SAS (арипипразол $-0,08$; оланзапин $-0,24$; $p=0,442$), AIMS (арипипразол, $-0,42$; оланзапин, $-0,26$; $p=0,198$) или BARS (арипипразол, $-0,06$; оланзапин, $-0,13$; $p=0,176$) в исследуемых группах не отличались.

Связанные с экстрапирамидными симптомами НЯ чаще наблюдались у больных, получавших оланзапин, чем арипипразол (18% против 10%). Сопутствующее использование антихолинэргических препаратов при ЭПС было сходным в обеих группах (арипипразол – 22%; оланзапин – 26%).

Таблица 3
Частота наиболее распространенных нежелательных явлений ($\geq 5\%$ в какой-либо из групп)

	Арипипразол ($n=101$) n (%)	Оланзапин ($n=111$) ^a n (%)
Бессонница	24 (24)	29 (26)
Тревожность	10 (10)	12 (11)
Головная боль	9 (9)	13 (12)
Сонливость	9 (9)	8 (7)
Инфекция	7 (7)	5 (5)
Повышенная возбудимость	6 (6)	5 (5)
Акатизия	5 (5)	6 (5)
Шизофреническая реакция	5 (5)	6 (5)
Гриппозный синдром	4 (4)	9 (8)
Стимуляция ЦНС	4 (4)	6 (5)
Ощущение пустоты/ легкости в голове	3 (3)	7 (6)
Тремор	3 (3)	7 (6)
Экстрапирамидные симптомы	3 (3)	6 (5)
Прибавка веса	0	6 (5)

Примечания: ^a – включены данные одного пациента, который был рандомизирован в группу арипипразола, но получал оланзапин.

Вес, уровень липидов и глюкозы натощак. При завершении исследования средняя прибавка веса в случае оланзапина составила 2,54 кг, а в случае арипипразола – 0,04 кг ($p < 0,001$; LOCF). Среди завершивших исследование средняя прибавка веса была 3,02 кг при использовании оланзапина и 0,57 кг при приеме арипипразола ($p=0,004$; OC);

при этом наблюдались существенные различия во всех временных точках (ОС, рис. 3). Существенную прибавку веса ($\geq 7\%$ увеличение от базовых показателей) имело значительно большее количество пациентов из группы оланзапина, чем из группы арипипразола (LOCF: 24% против 10%, $p=0,008$; ОС: 29% против 15%, $p=0,041$). Значительные отличия между группами также отмечались в каждой из ранних временных точек (LOCF-анализ, 8-я неделя: арипипразол – 1%, оланзапин – 7%; 16-я неделя: арипипразол – 2%, оланзапин – 16%; 28-я неделя: арипипразол – 4%, оланзапин – 20%). В результате ОС-анализа получены аналогичные данные (заметные различия во всех временных точках).

Отчетливые различия между группами фиксировались и в отношении изменений уровня липидов натошак (от базовых показателей); пациенты, получавшие оланзапин, имели значительно большее увеличение общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), чем больные, принимавшие арипипразол (во всех временных точках) (рис. 4а,б). К 52-й неделе у лечившихся арипипразолом больных, наблюдалось незначительное улучшение показателей липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), по сравнению с пациентами из группы оланзапина, где зафиксировано незначительное ухудшение этого показателя ($p<0,05$, рис. 4с). Более благоприятные изменения уровней триглицеридов также были присущи арипипразолу по сравнению с оланзапином, хотя здесь и не было существенных отличий (рис. 4д).

При использовании оланзапина по сравнению с арипипразолом более значительная доля пациентов с нормальными базовыми уровнями липидов нато-

шак имела потенциально клинически существенные показатели с заметными различиями относительно общего холестерина (52% против 24%, $p=0,002$), ЛПНП (38% против 16%, $p=0,007$) и триглицеридов (47% против 22%, $p=0,007$), но не относительно ЛПВП (36% против 32%, $p=0,696$).

Применение оланзапина также было связано с более выраженным увеличением уровня глюкозы натошак к 52-й неделе, чем использование арипипразола; хотя оно и не было существенным при LOCF-анализе (оланзапин +12,0 мг/дл; арипипразол –1,4 мг/дл) или ОС-анализе (оланзапин +19,8 мг/дл; арипипразол +0,9 мг/дл). Среди пациентов с нормальными базовыми уровнями глюкозы натошак, потенциально клинически значимые показатели возникли в большей степени при использовании оланзапина, чем арипипразола (27% против 16%, $p=0,127$). Отмечались минимальные изменения гликозилированного гемоглобина при отсутствии различий между лечебными группами.

Данные ЭКГ. Обнаружено, что два пациента (1,9%) из группы оланзапина имели потенциально клинически существенное увеличение интервала QT_c ; ни у одного больного из группы арипипразола данный факт обнаружен не был. Средние изменения интервала QT_c были большими в случае применения оланзапина (8,98 мс), чем при использовании арипипразола (2,09 мс; $p=0,008$, LOCF).

Пролактин. В конечной точке увеличение содержания пролактина было значительно выше при использовании оланзапина, чем при приеме арипипразола (9,30 против 0,78 нг/мл; $p=0,003$; LOCF). Существенные отличия между группами наблюдались во всех временных точках (все $p<0,001$; ОС).

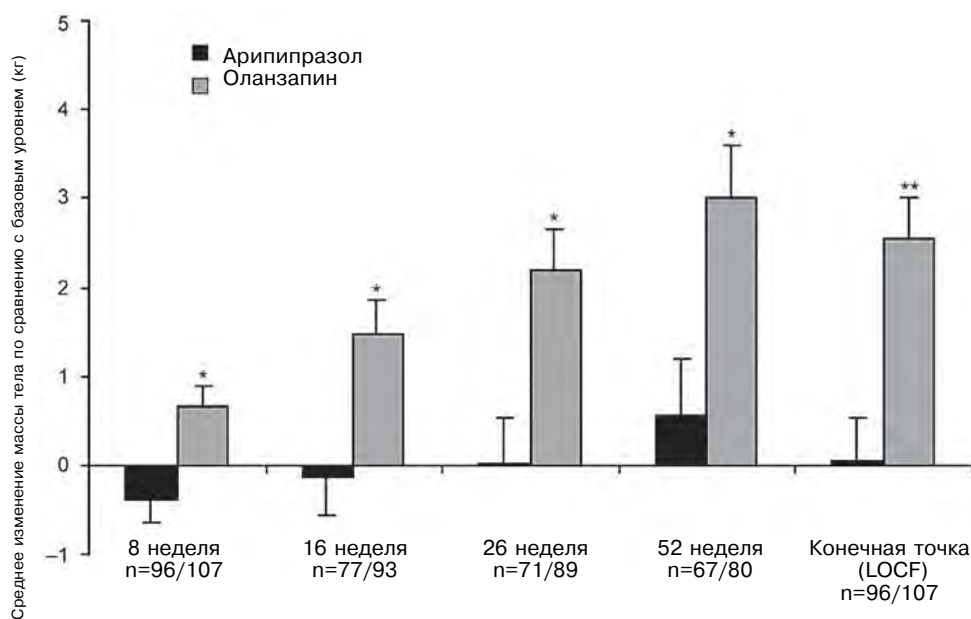


Рис. 3. Средние \pm SE изменения массы тела по сравнению с базовым уровнем

Примечания: базовый уровень – базовые показатели продленного исследования (последнее измерение перед началом или в первый день получения препарата); LOCF – перенос вперед данных последнего наблюдения; * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$ относительно арипипразола; средние базовые показатели массы тела: арипипразол – 73,6 кг (n=96); оланзапин – 72,1 кг (n=107).

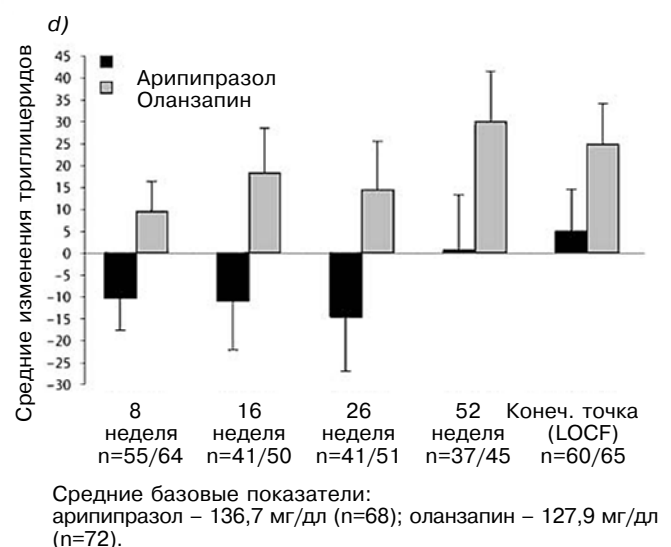
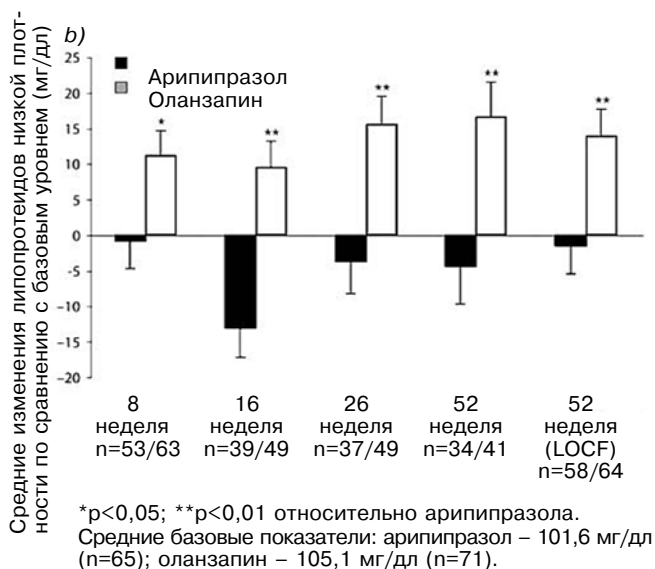
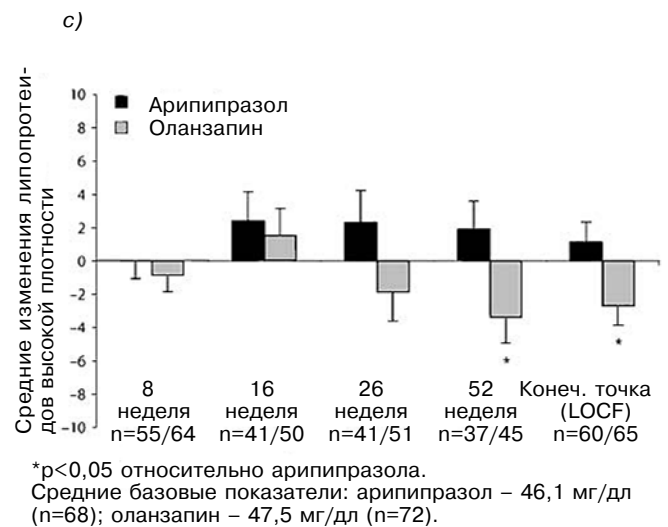
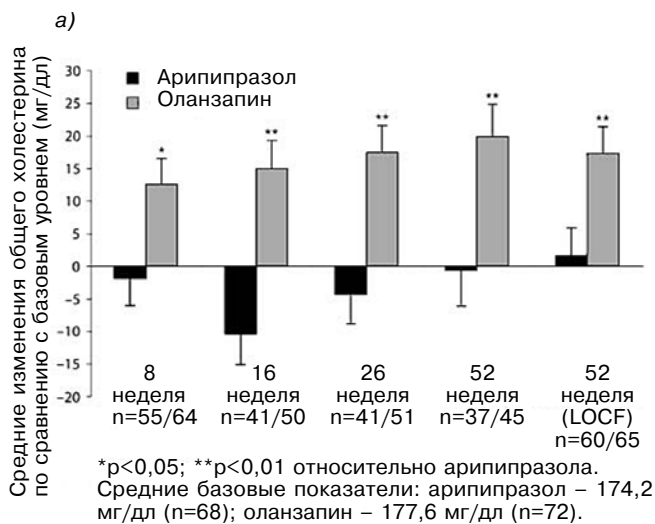


Рис. 4. Средние изменения натоцак по сравнению с базовым уровнем: а) общий холестерин; б) липопротеиды низкой плотности; в) липопротеиды высокой плотности; д) триглицериды
Примечания: базовый уровень – базовые показатели продленного исследования (последнее измерение перед началом или в первый день получения препарата); ЛВП – липопротеиды высокой плотности; LOCF - продвижение вперед данных последнего наблюдения.

Обсуждение

В представленном 52-недельном исследовании арипипразол продемонстрировал эффективность аналогичную эффективности оланзапина при лечении пациентов со стабильной шизофренией или острым психозом, а также улучшенный профиль безопасности. У пациентов с хроническим стабильным состоянием как арипипразол, так и оланзапин обеспечили надлежащий контроль симптоматики со схожими умеренными улучшениями показателей после 52 недель исследования. У больных, завершивших курс лечения, зафиксировано среднее улучшение общего балла PANSS приблизительно на 10% в сравнении с исходным уровнем (исходное значение PANSS=66).

По завершении 52-недельной фазы исследования среди больных, имеющих обострение шизофрении,

арипипразол и оланзапин обеспечили сходное устойчивое улучшение симптоматики. Как и ожидалось, улучшение состояния пациентов, которые имели более тяжелые проявления заболевания, было более выраженным, чем больных с хроническим, стабильным состоянием: у завершивших исследование среднее улучшение общего балла PANSS по сравнению с исходным уровнем составило около 30% (базовый показатель PANSS=99).

В представленном 52-недельном открытом продленном исследовании арипипразол продемонстрировал более высокий уровень безопасности/переносимости по сравнению с оланзапином. В обеих схемах лечения зафиксировано аналогичное количество НЯ и незначительное влияние на возникновение ЭПС. Следует отметить, что частота возникновения бессонницы в группах с арипипразолом и

оланзапином была приблизительно одинаковой (24% и 26%). Также лечение арипипразолом обладало преимуществами по сравнению с оланзапином в отношении прибавки веса и влияния на липидный обмен. Лечившиеся оланзапином пациенты имели более существенную прибавку веса и худший липидный профиль по сравнению с больными, получавшими арипипразол. Эти факторы рассматриваются как очень важные в плане успешности лечения и отдаленных последствий влияния на состояние здоровья пациентов.

Применение арипипразола также имело нейтральное воздействие на уровни глюкозы крови, что соответствовало результатам предыдущих исследований (9, 12). В случае оланзапина отмечалось позднее возрастание (к 52-й нед.) глюкозы натощак. Отсутствие раннего эффекта, несмотря на прибавку веса с началом терапии, может быть связано с задержкой между изменениями массы тела и развитием инсулинорезистентности, а также компенса-

торных механизмов, участвующих в регуляции уровня глюкозы. Различный эффект арипипразола и оланзапина на массу тела и уровни липидов соответствует данным предыдущих исследований, в которых изучались эти два антипсихотика (2, 9).

Подводя итог, следует указать на то, что арипипразол продемонстрировал сопоставимую оланзапину эффективность у страдающих шизофренией пациентов, однако имел лучшие показатели, чем оланзапин в отношении массы тела и уровня липидов. Результаты представленного исследования внесли свой вклад в накопление фактического материала, помогающего более четко дифференцировать различные атипичные антипсихотики по их отдаленному воздействию на состояние здоровья пациентов, а также еще раз подчеркнули важность изучения и оценки всех связанных с лечением факторов при выборе антипсихотических лекарственных препаратов с тем, чтобы получить продолжительный эффект поддерживающей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. APA Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1–63.
2. Cornblatt B., Kern R.S., Carson W.H. et al. Neurocognitive effects of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. – P. S185.
3. Grundy S.M., Pasternak R., Greenland P. et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1481–1492.
4. Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 763–771.
5. Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 325–337.
6. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W. et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta analysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1209–1222.
7. Marder S.R. Antipsychotic drugs and relapse prevention // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. S87–S92.
8. McEvoy J.P., Scheifler P.L., Frances A. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 3–80.
9. 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.
10. Miller A.L., Hall C.S., Buchanan R.W. et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 500–508.
11. NIH/NHLBI Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. NIH Publication No. 98-4084. – Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
12. Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1048–1056.
13. Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 681–690.
14. Weiden P.J., Miller A.L. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications // *J. Psychiatr. Prac.* – 2001. – Vol. 7. – P. 41–47.

EFFECTIVENESS OF LONG-TERM ARIPIPRAZOLE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTELY RELAPSING OR CHRONIC, STABLE SCHIZOPHRENIA: A 52-WEEK, OPEN-LABEL COMPARISON WITH OLANZAPINE

W. K. Chrzanowski, R. N. Marcus, A. Torbeyns, M. Nylas, R. D. McQuade

Objective: To compare the long-term efficacy and safety of aripiprazole with olanzapine in patients with either acute relapsing or chronic, stable schizophrenia.

Materials and methods: A 52-week, open-label extension to a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic schizophrenia. Patients who completed the initial treatment or who met the protocol definition of relapse after ≥ 2 weeks of double-blind treatment were randomized to aripiprazole (15–30 mg/day, n=104) or olanzapine (10–20 mg/day, n=110) for 52 weeks.

Results: Sixty-nine percent of patients completed the study. Efficacy improvements were similar between groups at endpoint, mean reductions in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total scores from baseline for patients completing the study (observed cases) were similar in chronic stable patients (aripiprazole, -7.94 ; olanzapine, -7.36) and in

patients with acute relapse (aripiprazole, -31.19 ; olanzapine, -29.55). Olanzapine-treated patients reported more extrapyramidal symptoms (EPS)-related adverse events (18%) than aripiprazole-treated patients (10%). No significant differences in EPS were seen between treatments at endpoint. Olanzapine was associated with significantly greater weight gain than aripiprazole at all time points (week 52 [LOCF]: $+2.54$ vs $+0.04$ kg; $p<0.001$). Changes in fasting glucose and lipid levels at endpoint favored aripiprazole over olanzapine, with significant differences observed for total cholesterol, low- and high-density lipoprotein. While differences observed for changes in fasting glucose and triglycerides favored aripiprazole, they were not statistically significant.

Conclusion: Aripiprazole showed similar efficacy to olanzapine for long-term treatment of acutely psychotic and chronic, stable schizophrenia patients, with a lower liability for weight gain or increased lipid levels.