

УДК 616.89.8–085:615.214

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕРВОМ ЭПИЗОДЕ ШИЗОФРЕНИИ И ШИЗОФРЕНОФОРМНОГО РАССТРОЙСТВА: ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ¹

Р. С. Кан, В. В. Флейчхакер, Х. Ботер, М. Дэвидсон, И. Вергоу, И. Кит, М. Д. Джордж, Я. К. Рыбаковский, С. Галдеризи, Я. Либигер, М. Хаммер, С. Доллфус, Х. Х. Лопес-Ибор, Л. Г. Хранов, В. Гебель, Дж. Пескенс, Н. Линдефорс, А. Ричер-Ресслер, Д. Е. Гробе и исследовательская группа EUFEST

Антипсихотические препараты второго поколения были внедрены в клиническую практику более десяти лет назад. Считалось, что при лечении шизофрении они должны были оказаться более эффективными и реже вызывать побочные эффекты со стороны двигательной сферы, чем лекарственные средства предыдущего поколения. Однако их клиническая эффективность по сравнению с антипсихотиками первого поколения до сих пор является предметом обсуждений (4, 6, 19, 20, 29). Действительно, на основе проведенных до настоящего момента исследований можно сделать некоторые выводы о преимуществе препаратов второго поколения над традиционными (33). Тем не менее, в этих исследованиях использовались слишком строгие критерии включения, что привело к недостаточной представленности в изученных выборках пациентов с коморбидной патологией, например, со злоупотреблением психоактивными веществами. Кроме того, ответ на терапию в этих исследованиях почти исключительно определялся при помощи психометрических шкал, оценивающих выраженность психопатологической симптоматики: в большинстве случаев изучалась оцениваемая эффективность, ограниченная рамками строгих критериев, но не реальная эффективность, складывающаяся из собственно эффективности и переносимости лекарственного средства. Кроме того, имеется ряд указаний на то, что в исследованиях, где были получены выводы о превосходстве антипсихотиков второго поколения над галоперидолом, последний использовался в слишком больших дозах (6). Наконец, длительность исследований обычно не превышала 2 месяца, что непоказательно при лечении заболе-

вания, которое потенциально может длиться на протяжении всей жизни (5, 21, 33).

Ранее уже указывалось (5, 33), что необходимо срочно провести исследования, которые не были бы ограничены по критериям включения пациентов, в рамках которых катамнестическое наблюдение осуществлялось бы в течение более длительных промежутков времени и использовались бы клинически значимые параметры оценки. Время, в течение которого пациенты продолжают принимать препарат, считается хорошим показателем эффективности. Даже в краткосрочных исследованиях менее 50–60% пациентов продолжали принимать назначенные препараты до конца исследования (16). Прагматические (открытые) рандомизированные исследования, сравнивающие препараты первого и второго поколения, возможно, смогут предоставить более качественные свидетельства, отражающие истинное значение этих препаратов в клинической практике, чем это могут сделать двойные слепые исследования. Кроме того, в эти исследования может быть включена обширная популяция пациентов, которая бы в большей степени отражала генеральную популяцию, и, соответственно, результаты таких исследований обладают внешней валидностью (33).

Исследования, изучающие эффективность антипсихотиков второго поколения на ранних этапах шизофренического процесса, малочисленны (5). При этом пациенты на начальных этапах развития шизофрении могут совершенно по-другому отвечать на проводимую терапию по сравнению с больными с более длительным течением заболевания, получавшими лечение на протяжении многих лет или даже десятилетий: чувствительность дофаминовых рецепторов у пациентов, не получавших и получавших постоянную антипсихотическую терапию, может существенным образом различаться

¹Расширенный реферат статьи, опубликованной в *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1085–1097, предоставлен для публикации компанией Eli Lilly.

(34). Кроме того, при изучении пациентов, хронически принимающих антипсихотики, в исследования по определению включаются пациенты, которые ранее либо не ответили на терапию, либо не соблюдали режим ее приема.

Цель данного исследования состояла в сравнении эффективности антипсихотических препаратов второго поколения и низких доз галоперидола у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Методы

Условия проведения исследования и участники. В исследовании приняли участие 50 клинических центров, 36 из которых являлись университетскими больницами. Центры располагались в 13 странах Европы и Израиле. Отбор центров производился на основании их опыта в исследованиях шизофрении. Исследование длилось с 23 декабря 2002 года по 14 января 2006 года. За это время на предмет соответствия критериям включения было обследовано 1 047 пациентов. В исследование включались пациенты в возрасте 18–40 лет, отвечающие критериям шизофрении, шизофреноформного или шизоаффективного расстройства по DSM-IV; все диагнозы были подтверждены при помощи международного нейропсихиатрического интервью (MINI plus) (31). Исключались больные: 1) с более чем 2-летним анамнезом заболевания с момента появления продуктивной симптоматики; 2) применявшие любой антипсихотик дольше 2 недель в течение последнего года или дольше 6 недель в течение жизни; 3) не переносящие любой из изучаемых препаратов; 4) имеющие какое-либо противопоказание (среди перечисленных в инструкциях по применению) для приема любого из изучаемых препаратов.

Дизайн исследования. Пациенты были рандомизированы на прием: галоперидола в суточной дозе 1–4 мг, амисульпирида (200–800 мг), оланзапина (5–20 мг), кветиапина (200–750 мг) или зипрасидона (40–160 мг). Максимальная доза галоперидола равнялась 4 мг в день, поскольку по данным проведенных ранее исследований пациенты с первым эпизодом шизофрении отвечали на более низкие дозы антипсихотиков (22, 30). Более того, применение более высоких дозировок галоперидола не было связано с усилением антипсихотического действия препарата, но зато повышало риск развития побочных эффектов, особенно у пациентов с первым эпизодом шизофрении (12–14, 24, 28).

Все изученные препараты назначались перорально в пределах указанных выше диапазонов дозировок, устанавливаемых по усмотрению лечащего психиатра. Разрешалось назначать нормотимики, бензодиазепины, антидепрессанты и антихолинэргические препараты, но их применение должно было быть зарегистрировано.

Все участники, либо их законные опекуны подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было выполнено в

соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации, и было одобрено локальными Этическими Комитетами участвующих центров. Центр медицинских наук и оказания помощи в первичной медицинской сети Julius (Julius Centre for Health Sciences and Primary Care) проводил мониторинг исследования в соответствии с требованиями качественной клинической практики и принципами Международной конференции по гармонизации клинических руководств.

Процедуры. Первичным параметром оценки в исследовании являлось сравнение частоты отмены терапии вне зависимости от причин в терапевтических группах галоперидола и различных антипсихотиков второго поколения. Отмена терапии определялась как: 1) снижение доз препаратов ниже допустимых в исследовании уровней, полная отмена терапии; 2) повышение дозы препаратов свыше допустимых в исследовании уровней; 3) применение других антипсихотиков – каждого дольше чем в течение 14 дней за 6-месячный период; 4) применение парентеральных лекарственных форм любых антипсихотиков, при условии сохранения активности препаратов (в случае депо-форм) в течение периода, превышающего 14 дней за 6 месяцев. Отмена терапии регистрировалась на 15-й день, после того как пациент стал отвечать любому из четырех критериев. При этом указывалась причина отмены лечения.

Эффективность терапии оценивалась по шкалам PANSS, CGI, GAF, CDSS и MANSА, а также по приверженности пациента антипсихотической терапии (специальная шкала с 1 пунктом с 7 вариантами ответов; более высокий балл свидетельствует о большей приверженности) (21). Безопасность и переносимость оценивались по фактам поступления в психиатрическую больницу, возникновения серьезных нежелательных явлений, шкале SHRS, отобранным пунктам шкалы UKU, динамике веса, лабораторных данных, показателей ЭКГ и по использованию сопутствующих препаратов. Данные по одному или более показателей эффективности, переносимости и безопасности собирались через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала исследования.

Результаты

В целом в исследование вошли 498 пациентов, которые были рандомизированы в пять терапевтических групп. За время исследования некоторые включенные пациенты перестали отвечать критериям включения в исследование: у 11 пациентов (4 в группе галоперидола, 2 в группе оланзапина, 2 в группе кветиапина и 3 в группе зипрасидона) проявления заболевания были вызваны другими причинами, у одного пациента из группы кветиапина оказалось, что позитивная симптоматика длилась более 2-х лет, еще два пациента из группы амисульпирида были исключены в связи с длительным (более 2-х нед.) приемом антипсихотических пре-

Фоновые характеристики пациентов

	Галоперидол (n=103)	Амисульприд (n=104)	Оланзапин (n=105)	Кветиапин (n=104)	Зипрасидон (n=82)	Всего (n=498)
Социодемографические характеристики						
Возраст (лет)	25,4 (5,6)	25,2 (4,9)	26,3 (5,9)	26,4 (5,7)	26,7 (5,7)	26,0 (5,6)
Женщины	39/103 (38%)	46/104 (44%)	38/105 (36%)	36/104 (35%)	41/82 (50%)	200/498 (40%)
Белые	93/103 (90%)	102/104 (98%)	100/105 (95%)	97/104 (93%)	77/82 (94%)	469/498 (94%)
Уровень образования (годы обучения)	12,4 (2,5)	12,8 (2,9)	12,7 (3,4)	12,0 (2,9)	12,4 (2,6)	12,5 (2,9)
Отдельное проживание	14/100 (14%)	12/104 (12%)	12/104 (12%)	20/104 (19%)	8/81 (10%)	66/493 (13%)
Работающие или учащиеся	42/101 (42%)	55/104 (53%)	46/105 (44%)	46/104 (44%)	42/82 (51%)	231/496 (47%)
Диагноз						
Шизофрениформное расстройство	36/103 (35%)	42/104 (40%)	35/105 (33%)	38/104 (36%)	47/82 (57%)	198/498 (40%)
Шизоаффективное расстройство	8/103 (8%)	5/104 (5%)	9/105 (9%)	8/104 (8%)	5/82 (6%)	35/498 (7%)
Шизофрения	59/103 (57%)	57/104 (55%)	61/105 (58%)	58/104 (56%)	30/82 (37%)	265/498 (53%)
Депрессия (во время осмотра)	9/97 (9%)	5/103 (5%)	9/103 (9%)	17/103 (17%)	6/81 (7%)	46/487 (9%)
Суицидальные намерения (во время осмотра)	12/98 (12%)	10/104 (10%)	13/103 (13%)	15/103 (15%)	8/81 (10%)	58/489 (12%)
Зависимость/злоупотребление психоактивными веществами (на момент осмотра)	23/98 (23%)	16/104 (15%)	24/103 (23%)	29/103 (28%)	20/81 (25%)	112/489 (23%)
Находятся на стационарном лечении	87/103 (84%)	97/104 (93%)	101/105 (96%)	89/104 (86%)	71/82 (87%)	445/498 (89%)
Не принимали антипсихотики	36/103 (35%)	44/104 (42%)	25/105 (24%)	40/104 (38%)	17/82 (21%)	162/498 (33%)
Выраженность психопатологической симптоматики (по шкале PANSS)						
Общий	88,9 (19,8)	86,4 (19,2)	87,5 (21,1)	91,5 (22,6)	88,3 (20,1)	88,5 (20,6)
Подшкала позитивных симптомов	22,8 (5,6)	23,0 (6,1)	23,1 (6,3)	23,7 (6,7)	23,0 (6,3)	23,1 (6,2)
Подшкала негативных симптомов	21,5 (7,9)	20,3 (7,2)	21,1 (6,9)	22,0 (7,4)	21,3 (8,8)	21,2 (7,6)
Подшкала общей психопатологии	44,5 (9,7)	43,1 (10,1)	43,4 (11,4)	45,8 (12,3)	43,9 (9,9)	44,1 (10,8)
Тяжесть заболевания (по шкале CGI)	4,9 (0,7)	4,8 (0,8)	4,8 (0,8)	4,9 (0,8)	4,8 (0,8)	4,8 (0,8)
Показатель общего функционирования (по шкале GAF)	38,6 (12,2)	40,3 (12,5)	43,0 (15,1)	38,8 (14,2)	39,3 (12,9)	40,0 (13,5)
Выраженность депрессии (по шкале CDSS)	5,0 (5,1)	4,7 (5,0)	5,5 (4,9)	5,7 (5,2)	4,3 (3,8)	5,1 (4,9)
Качество жизни (по шкале MANSА)	3,9 (0,8)	4,1 (0,9)	4,0 (1,0)	4,0 (1,0)	4,2 (0,9)	4,0 (0,9)
Выраженность экстрапирамидной симптоматики (по шкале SHRS)						
Акатизия	15/99 (15%)	8/104 (8%)	8/104 (8%)	10/102 (10%)	8/81 (10%)	49/490 (10%)
Дистония	2/99 (2%)	3/104 (3%)	0/104 (0%)	1/102 (1%)	3/81 (4%)	9/490 (2%)
Паркинсонизм	13/99 (13%)	11/104 (11%)	6/104 (6%)	8/102 (8%)	15/81 (19%)	53/490 (11%)
Дискинезия	1/99 (1%)	1/104 (1%)	0/104 (0%)	0/102 (0%)	1/81 (1%)	3/490 (1%)
Выраженность сексуальных нарушений (по шкале UKU)						
Мужчины	15/61 (25%)	14/57 (25%)	15/65 (23%)	15/67 (22%)	13/41 (32%)	72/291 (25%)
Женщины	10/36 (28%)	11/46 (24%)	9/38 (24%)	11/33 (33%)	7/38 (18%)	48/191 (25%)
Вс						
Избыточный вес (Индекс массы тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	20/96 (21%)	11/101 (11%)	17/104 (16%)	20/102 (20%)	16/81 (20%)	84/484 (17%)
ИМТ (кг/м ²)	22,3 (3,5)	21,7 (3,6)	22,0 (3,0)	22,7 (3,3)	22,5 (3,8)	22,2 (3,4)
Пролактин (ед/л)						
Гиперпролактинемия	67/89 (75%)	63/88 (72%)	69/88 (78%)	53/90 (59%)	49/67 (73%)	301/422 (71%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	1,0 (1,1)	1,4 (1,3)	0,8 (0,7)	0,7 (0,7)	1,4 (1,4)	1,0 (1,1)
Медиана (IQR)	0,8 (0,4–1,1)	1,0 (0,3–2,0)	0,7 (0,4–1,1)	0,5 (0,2–0,9)	0,8 (0,5–1,6)	0,7 (0,4–1,3)
Глюкоза натощак (ммоль/л)						
Гипергликемия	8/99 (8%)	4/103 (4%)	6/101 (6%)	8/97 (8%)	9/81 (11%)	35/481 (7%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	4,6 (0,7)	4,6 (0,6)	4,7 (0,8)	4,6 (0,6)	4,8 (0,7)	4,7 (0,7)
Медиана (IQR)	4,6 (4,2–4,9)	4,6 (4,3–4,9)	4,7 (4,3–5,1)	4,6 (4,3–5,0)	4,8 (4,4–5,2)	4,6 (4,3–5,0)

Фоновые характеристики пациентов (окончание)

	Галоперидол (n=103)	Амисульприд (n=104)	Оланзапин (n=105)	Кветиапин (n=104)	Зипрасидон (n=82)	Всего (n=498)
Холестерол (ммоль/л)						
Гиперхолестеринемия	24/99 (24%)	23/103 (22%)	24/102 (24%)	17/95 (18%)	23/80 (29%)	111/479 (23%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	4,6 (1,1)	4,3 (1,0)	4,4 (1,1)	4,3 (1,0)	4,6 (1,2)	4,4 (1,1)
Медиана (IQR)	4,5 (3,8–5,1)	4,4 (3,7–5,1)	4,4 (3,6–5,1)	4,1 (3,6–4,6)	4,4 (3,9–5,3)	4,4 (3,7–5,1)
ЛПВП (ммоль/л)						
Низкая концентрация ЛПВП	21/98 (21%)	12/101 (12%)	17/102 (17%)	17/95 (18%)	12/78 (15%)	79/474 (17%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	1,3 (0,4)	1,4 (0,4)	1,4 (0,4)	1,3 (0,4)	1,4 (0,3)	1,4 (0,4)
Медиана (IQR)	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,5)
ЛПНП (ммоль/л)						
Высокая концентрация ЛПНП	19/96 (20%)	16/99 (16%)	21/100 (21%)	11/89 (12%)	19/78 (24%)	86/462 (19%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	2,6 (1,1)	2,6 (0,8)	2,7 (1,1)	2,4 (0,8)	2,8 (1,2)	2,6 (1,0)
Медиана (IQR)	2,6 (2,0–3,2)	2,5 (2,0–3,2)	2,6 (1,9–3,3)	2,3 (1,9–2,9)	2,6 (2,2–3,2)	2,5 (1,9–3,2)
Инсулин натощак (мЕ/л)						
Среднее значение (стандартное отклонение)	10,9 (8,1)	9,3 (7,8)	11,6 (21,6)	8,6 (11,3)	10,5 (8,2)	10,1 (12,3)
Медиана (IQR)	7,5 (5,0–16,0)	7,0 (4,0–11,0)	7,0 (5,0–9,0)	6,0 (4,0–8,0)	8,0 (5,0–13,5)	5,0 (7,0–11,0)
Триглицериды (ммоль/л)						
Гипертриглицеридемия	25/99 (25%)	10/102 (10%)	21/103 (20%)	13/95 (14%)	17/80 (21%)	86/479 (18%)
Среднее значение (стандартное отклонение)	1,4 (1,0)	1,1 (0,6)	1,4 (1,1)	1,2 (0,7)	1,3 (0,8)	1,3 (0,8)
Медиана (IQR)	1,1 (0,8–1,7)	1,0 (0,7–1,2)	1,0 (0,7–1,6)	1,1 (0,8–1,4)	1,1 (0,7–1,6)	1,1 (0,7–1,5)
Удлиненный интервал QTc	2/95 (2%)	5/97 (5%)	4/97 (4%)	2/94 (2%)	1/73 (1%)	14/456 (3%)

Примечания: данные представлены как отношение числа случаев к общему числу пациентов, в скобках – в % или как средние значения, если не указано иначе.

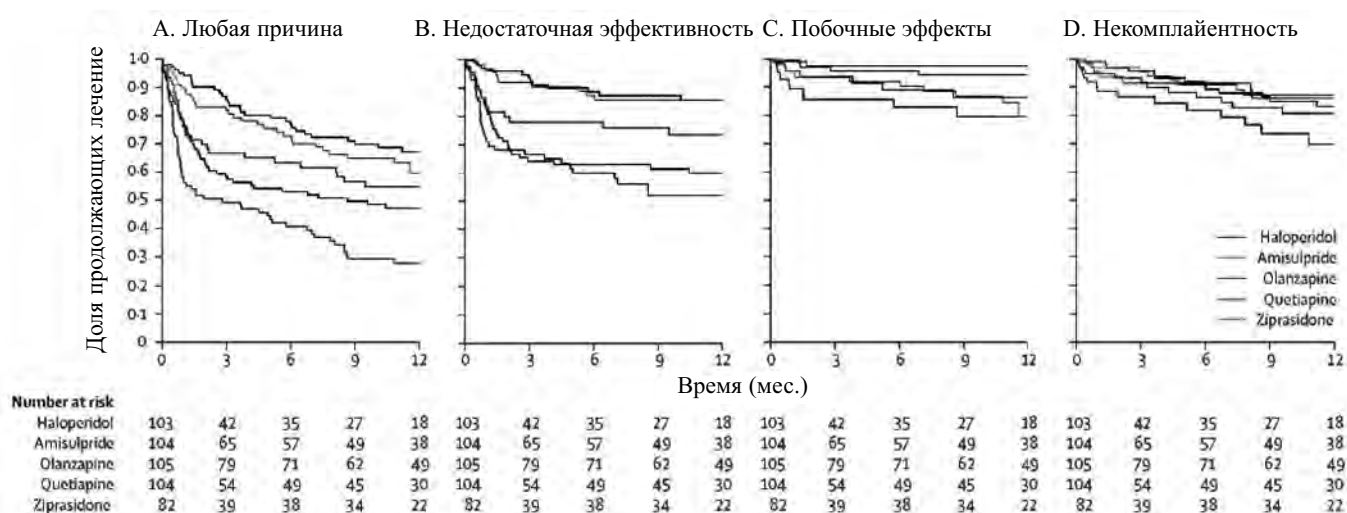


Рис. 1. Время до отмены терапии из-за любой причины (А), недостаточной эффективности (В), побочных эффектов (С) и несоблюдения режима приема препаратов (D)

Примечания: по оси абсцисс – время в месяцах, по оси ординат – доля пациентов, оставшихся в исследовании.

паратов в течение предшествующего года. В анализ были включены и эти пациенты, и те, кто не принял ни одной дозы назначенного препарата исследования. Базовые характеристики рандомизированных пациентов почти не различались между терапевтическими группами (табл. 1). В табл. 2 представлены средние суточные дозы антипсихотических препара-

тов, и доли пациентов, прекративших лечение по любой причине.

Случаи отмены терапии вне зависимости от причин среди пациентов, принимавших антипсихотики второго поколения, встречались достоверно реже, чем среди пациентов, получавших галоперидол ($p < 0,0001$; табл. 2, рис. 1). Кроме

Распределение по терапевтическим группам доз препаратов и отмены терапии

	Галоперидол (n=103)	Амисульприд (n=104)	Оланзапин (n=105)	Кветиапин (n=104)	Зипрасидон (n=82)	Значение p
Средняя доза перед отменой терапии (мг/день [стандартное отклонение])	3,0 (1,2)	450,8 (171,9)	12,6 (4,7)	498,6 (201,4)	107,2 (35,0)	
Максимальная применявшаяся доза	56/92 (61%)	26/100 (26%)	54/103 (52%)	39/104 (38%)	37/79 (47%)	<0,0001
Отмена терапии по любой причине	63/103 (72%)	32/104 (40%)	30/105 (33%)	51/104 (53%)	31/82 (45%)	
Время до отмены, в месяцах (95% доверительный интервал)	0,5 (0,5–0,9)	5,3 (3,0–12+)	6,3 (3,7–12+)	1,2 (0,7–2,0)	1,1 (0,8–8,2)	
Модель Соx для сравнения терапевтических групп (HR – 95% доверительный интервал)						
Галоперидол		0,37 (0,24–0,57)	0,28 (0,18–0,43)	0,52 (0,35–0,76)	0,51 (0,32–0,81)	<0,0001
Амисульприд			0,74 (0,45–1,23)	1,39 (0,86–2,25)	1,35 (0,79–2,32)	
Оланзапин				1,60 (0,99–2,59)	1,62 (0,92–2,86)	
Кветиапин					1,05 (0,61–1,81)	
Отмена терапии из-за недостаточной эффективности	34/103 (48%)	11/104 (14%)	12/105 (14%)	36/104 (40%)	17/82 (26%)	
Модель Соx для сравнения терапевтических групп (HR – 95% доверительный интервал)						
Галоперидол		0,22 (0,11–0,43)	0,20 (0,10–0,38)	0,68 (0,41–1,13)	0,51 (0,27–0,95)	<0,0001
Амисульприд			0,92 (0,40–2,11)	3,04 (1,47–6,32)	2,47 (1,08–5,66)	
Оланзапин				2,95 (1,46–5,95)	2,54 (1,09–5,93)	
Кветиапин					0,89 (0,44–1,79)	
Отмена терапии из-за побочных эффектов	12/103 (20%)	12/104 (20%)	5/105 (6%)	2/104 (3%)	7/82 (14%)	
Модель Соx для сравнения терапевтических групп (HR – 95% доверительный интервал)						
Галоперидол		0,71 (0,32–1,61)	0,26 (0,09–0,75)	0,13 (0,03–0,59)	0,55 (0,20–1,51)	0,023
Амисульприд			0,35 (0,12–1,02)	0,19 (0,04–0,89)	0,84 (0,29–2,47)	
Оланзапин				0,38 (0,07–2,10)	1,56 (0,43–5,66)	
Кветиапин					3,13 (0,57–17,11)	
Отмена терапии из-за несоблюдения режима приема препаратов	16/103 (30%)	9/104 (13%)	13/105 (17%)	13/104 (19%)	7/82 (14%)	
Модель Соx для сравнения терапевтических групп (HR [95% доверительный интервал])						
Галоперидол		0,50 (0,22–1,15)	0,49 (0,23–1,04)	0,48 (0,22–1,04)	0,50 (0,19–1,32)	0,241
Амисульприд			1,01 (0,42–2,42)	1,04 (0,42–2,60)	0,86 (0,30–2,45)	
Оланзапин				0,90 (0,40–2,02)	0,84 (0,31–2,32)	
Кветиапин					0,92 (0,31–2,74)	
Отмена терапии из-за других причин	1/103 (4%)	0/104	0/105	0/104	0/82	

Примечания: HR – соотношение рисков.

того, между терапевтическими группами галоперидола и препаратов второго поколения достоверно различался риск отмены терапии из-за недостаточной эффективности ($p < 0,0001$; табл. 2), который был ниже в группе атипичных антипсихотиков (рис. 1), хотя различия между галоперидолом и кветиапином не достигали степени статистической значимости (табл. 2). Также были выявлены статистически достоверные различия по частоте отмены терапии из-за побочных эффектов ($p = 0,023$; табл. 2), связанные с лучшей, по сравнению с галоперидолом, переносимостью оланзапина и кветиапина (рис. 1). Случаи отмены терапии из-за несоблюдения режима приема между тера-

певтическими группами достоверно не различались ($p = 0,241$; табл. 2 и рис. 1).

На рис. 2 представлена динамика выраженности психопатологических расстройств (общий балл по шкале PANSS), тяжести заболевания (по шкале CGI) и общего функционирования (по шкале GAF) в пяти терапевтических группах за 12 месяцев. Различия между терапевтическими группами и показатели взаимодействия между терапией и временем оказались не достоверными для изменения баллов по шкале PANSS ($p = 0,70$ и $p = 0,15$ соответственно), но значимыми для шкал CGI ($p = 0,0006$ и $p = 0,003$) и GAF ($p = 0,006$ и $p = 0,016$). Не было выявлено достоверных различий по эффектам лечения на выражен-

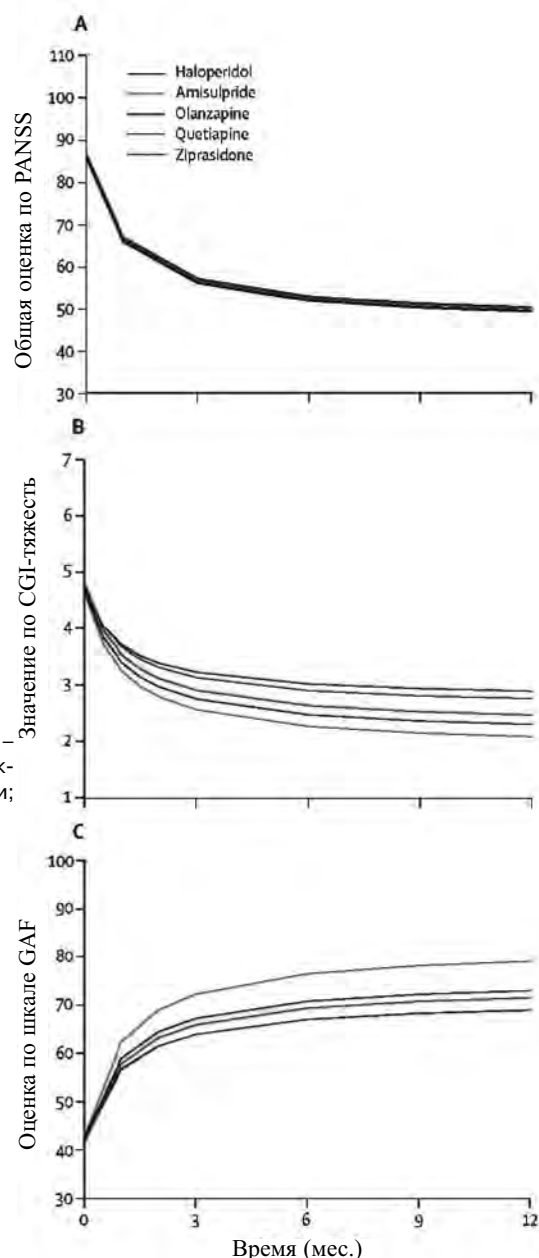
Таблица 3

Показатели эффективности через 12 месяцев

	Галоперидол	Амисульприд	Оланзапин	Кветиапин	Зипрасидон	Значение p
Выраженность психопатологической симптоматики (по шкале PANSS)	53,3 (1,7)	52,1 (1,8)	52,4 (1,7)	52,9 (1,7)	53,1 (2,0)	0,70
Тяжесть заболевания (по шкале CGI)	3,0 (0,3)	2,3 (0,3)	2,4 (0,3)	2,9	2,5 (0,3)	0,0006
Показатель общего функционирования (по шкале GAF)	64,3 (3,5)	74,4 (3,6)	68,3 (3,5)	64,2	66,8 (3,8)	0,006
Выраженность депрессии (по шкале CDSS)	1,9 (0,2)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	1,9	1,9 (0,3)	0,94
Качество жизни (по шкале MANSA)	47 (0,7)	47 (0,07)	4,7 (0,07)	47	4,8 (0,08)	0,12
Приверженность антипсихотической терапии	5,8 (0,11)	6,0 (0,11)	6,0 (0,11)	5,8	5,9 (0,13)	0,15

Примечания: PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов; CGI – шкала общего клинического впечатления; GAF – шкала общей оценки функционирования; CDSS – шкала Калгари оценки депрессии при шизофрении; MANSA – краткая Манчестерская шкала оценки качества жизни.

Рис. 2. Динамика общего балла по шкале PANSS (A), балла по шкале CGI-тяжесть заболевания (B) и шкале GAF (C) в течение 12 месяцев
Примечания: по шкале абсцисс – время в месяцах, по шкале ординат – баллы по шкалам.



ность депрессии (CDSS), качество жизни (MANSA) и приверженность антипсихотической терапии (данные не представлены). В табл. 3 представлена динамика средних значений показателей эффективности через 12 месяцев.

В табл. 4 приведены показатели безопасности и переносимости. За время исследования умер один пациент (суицид). Частота поступлений в больницу варьировала от 7 до 23 % и достоверно не различалась между группами (табл. 4). В группах галоперидола и зипрасидона по сравнению с другими терапевтическими группами у большей доли пациентов отмечалась акатизия ($p=0,007$; табл. 4). Кроме того, при применении галоперидола чаще, чем в других группах возникал паркинсонизм ($p<0,0001$; табл. 4). Антихолинергические препараты чаще назначались на фоне применения галоперидола и амисульприда ($p<0,0001$; табл. 4), а антидепрессанты – при назна-

чении оланзапина ($p<0,0001$; табл. 4). Доля пациентов с избыточным весом или его более чем 7% прибавкой была высокой и достоверно не различалась между терапевтическими группами (табл. 4). Наиболее выраженные изменения веса отмечались среди пациентов, получавших оланзапин, самые маленькие – в группах галоперидола и зипрасидона ($p<0,0001$; табл. 4). В группе амисульприда чаще, чем в других, регистрировалась гиперпролактинемия ($p=0,017$; табл. 4), и было максимальным ежемесячное увеличение концентрации пролактина ($p<0,0001$; табл. 4). Терапевтические группы не различались по показателям лабораторных обследований (табл. 4).

Анализ подгрупп, разделенных по полу, выраженности суицидальных тенденций и наличию коморбидного диагноза злоупотребления психоактивными веществами не выявил статистически

Показатели безопасности и переносимости

	Галоперидол	Амисульприд	Оланзапин	Кветиапин	Зипрасидон	Значение р
Поступление в психиатрическую больницу						
Число пациентов, госпитализированных после рандомизации/группа риска	14/64 (22%)	14/88 (16%)	18/89 (20%)	14/60 (23%)	4/60 (7%)	0,094
Число поступлений после рандомизации/показатель «пациенто-лет» для группы риска поступления в течение года (частота)	16/31,5 (0,51)	18/52,4 (0,34)	29/60,0 (0,48)	18/36,0 (0,50)	6/34,0 (0,18)	0,055
Нежелательные явления						
Любое серьезное нежелательное явление	5/103 (5%)	3/104 (3%)	5/105 (5%)	3/104 (3%)	0/82 (0%)	*
Выраженность экстрапирамидной симптоматики (по шкале SHRS)						
Акатизия	19/73 (26%)	15/94 (16%)	10/97 (10%)	11/85 (13%)	19/68 (28%)	0,007
Дистония	1/73 (1%)	3/94 (3%)	0/97 (0%)	1/85 (1%)	2/68 (3%)	*
Паркинсонизм	25/73 (34%)	16/94 (17%)	6/97 (6%)	9/85 (11%)	11/68 (16%)	<0,0001
Дискинезия	2/73 (3%)	1/94 (1%)	0/97 (0%)	0/85 (0%)	0/68 (0%)	*
Выраженность сексуальных нарушений (по шкале UKU)						
Мужчины	15/48 (31%)	14/48 (29%)	15/60 (25%)	16/57 (28%)	19/35 (54%)	0,101
Женщины	11/24 (46%)	21/45 (47%)	18/38 (47%)	10/28 (36%)	11/33 (33%)	0,774
Вес						
Избыточный вес (Индекс массы тела, ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	16/43 (37%)	31/72 (43%)	45/83 (54%)	25/55 (45%)	14/43 (33%)	0,585
Увеличение веса >7 % по сравнению с исходными показателями	23/43 (53%)	45/72 (63%)	71/83 (86%)	36/55 (65%)	16/43 (37%)	0,053
Изменение первоначальных значений веса (кг)	7,3 (1,8)	97 (1,7)	13,9 (1,7)	10,5 (1,8)	4,8 (1,9)	<0,0001
Пролактин (ед/л)						
Гиперпролактинемия	12/27 (44%)	42/47 (89%)	29/58 (50%)	15/37 (41%)	12/24 (46%)	0,017
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	-0,4 (0,3)	0,5 (0,2)	-0,2 (0,1)	-0,2 (0,1)	-1,2 (0,4)	
Медиана (IQR)	0,0 (-0,3-0,1)	0,5 (0,1-1,4)	-0,2 (-0,6-0,1)	-0,1 (-0,4-0,1)	-0,4 (-2,7-0,1)	
За каждый месяц исследования	-0,04 (0,03)	0,12 (0,04)	-0,03 (0,02)	-0,04 (0,02)	-0,16 (0,05)	<0,0001
Глюкоза натощак (ммоль/л)						
Гипергликемия	6/33 (18%)	11/53 (21%)	19/63 (30%)	9/41 (22%)	7/32 (22%)	0,794
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	0,4 (0,2)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,2 (0,2)	
Медиана (IQR)	0,3 (0,0-0,9)	0,5 (0,0-1,0)	0,5 (0,1-1,0)	0,4 (0,0-0,9)	0,3 (-0,2-0,9)	
За каждый месяц исследования	0,04 (0,03)	0,07 (0,02)	0,07 (0,02)	0,06 (0,02)	0,04 (0,02)	0,699
Холестерол (ммоль/л)						
Гиперхолестеролемиа	15/33 (45%)	24/53 (45%)	37/66 (56%)	12/43 (28%)	17/32 (53%)	0,276
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	0,5 (0,3)	0,7 (0,2)	0,8 (0,1)	0,6 (0,1)	0,4 (0,2)	
Медиана (IQR)	0,7 (-0,2-1,3)	0,5 (0,1-1,4)	0,7 (0,2-1,3)	0,6 (0,1-1,1)	0,3 (-0,2-1,0)	
За каждый месяц исследования	0,04 (0,05)	0,11 (0,02)	0,11 (0,02)	0,07 (0,02)	0,04 (0,02)	0,144
ЛПВП (ммоль/л)						
Низкая концентрация ЛПВП	6/32 (19%)	15/53 (28%)	16/65 (25%)	8/43 (19%)	5/32 (16%)	0,894
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	-0,1 (0,1)	-0,2 (0,0)	-0,1 (0,0)	-0,1 (0,1)	-0,1 (0,0)	
Медиана (IQR)	-0,1 (-0,2-0,1)	-0,1 (-0,3-0,1)	-0,1 (-0,4-0,0)	0,0 (-0,2-0,1)	-0,1 (-0,2-0,1)	
За каждый месяц исследования	-0,02 (0,01)	-0,02 (0,01)	-0,02 (0,01)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,894
ЛПНП (ммоль/л)						
Высокая концентрация ЛПНП	16/31 (52%)	23/52 (44%)	35/66 (53%)	13/42 (31%)	13/32 (41%)	0,602
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	0,5 (0,2)	0,7 (0,2)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,3 (0,1)	
Медиана (IQR)	0,4 (0,0-1,5)	0,5 (-0,1-1,2)	0,6 (0,1-1,3)	0,7 (0,1-1,0)	0,1 (-0,2-0,9)	
За каждый месяц исследования	0,05 (0,04)	0,11 (0,03)	0,09 (0,02)	0,09 (0,02)	0,03 (0,02)	0,303
Инсулин натощак (мЕ/л)						
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	2,0 (1,4)	8,6 (3,1)	2,5 (3,9)	2,1 (1,2)	0,1 (2,0)	
Медиана (IQR)	3,0 (-2,3-6,0)	2,5 (-0,3-11,5)	4,0 (0,3-11,0)	1,0 (-1,0-3,5)	0,0 (-3,0-4,0)	
За каждый месяц исследования	0,31 (0,24)	1,04 (0,36)	0,58 (0,35)	0,11 (0,14)	-0,13 (0,25)	0,080

Показатели безопасности и переносимости (окончание)

	Галоперидол	Амисульприд	Оланзапин	Кветиапин	Зипрасидон	Значение р
Триглицериды (ммоль/л)						
Гипертриглицеридемия	13/33 (39%)	19/53 (36%)	26/66 (39%)	11/42 (26%)	10/32 (31%)	0,908
Динамика исходных показателей						
Средние изменения (стандартная ошибка)	0,2 (0,1)	0,5 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,1 (0,2)	
Медиана (IQR)	0,1 (-0,2–0,8)	0,4 (0, 1–0,9)	0,3 (-0,1–0,7)	0,2 (-0,2–0,7)	0,1 (-0,3–0,4)	
За каждый месяц исследования	0,02 (0,02)	0,07 (0,02)	0,04 (0,02)	0,04 (0,02)	0,02 (0,02)	0,439
ЭКГ						
Удлиненный интервал QTc	1/19 (5%)	1/42 (2%)	3/43 (7%)	2/22 (9%)	0/21 (0%)	0,459
Сопутствующая терапия						
Литий	0/103 (0%)	0/104 (0%)	3/105 (3%)	3/104 (3%)	0/82 (0%)	*
Нормотимики / антиконвульсанты	26/103 (25%)	19/104 (18%)	25/105 (24%)	26/104 (25%)	17/82 (21%)	0,096
Антидепрессанты	19/103 (18%)	13/104 (13%)	30/105 (29%)	6/104 (6%)	8/82 (10%)	<0,0001
Гипнотики или седативные	17/103 (17%)	17/104 (16%)	24/105 (23%)	24/104 (23%)	15/82 (18%)	0,366
Анксиолитические препараты	53/103 (51%)	56/104 (54%)	58/105 (55%)	50/104 (48%)	36/82 (44%)	0,170
Антихолинергические препараты	46/103 (45%)	35/104 (34%)	23/105 (22%)	20/104 (19%)	18/82 (22%)	<0,0001

Примечания: данные представлены как отношение числа случаев к общему числу пациентов, в скобках – в % или как средние значения, если не указано иначе; * – значение р отсутствует в связи с недостаточным числом случаев.

достоверных различий между пациентами, принимавшими галоперидол и атипичные антипсихотики, по частоте отмены терапии вне зависимости от причин (данные не представлены). Полученные результаты не изменились после исключения пациентов, не принимавших назначенные антипсихотики и не отвечавших критериям включения (данные не представлены).

Обсуждение

N.Schooler и соавт. (30) провели большое (n=555) двойное слепое рандомизированное исследование, сравнивающее влияние атипичного антипсихотика рисперидона (в средней дозе 3,3 мг) и низких доз галоперидола (2,9 мг) на состояние пациентов с недавно начавшейся шизофренией на протяжении 1 года лечения. Первичным параметром эффективности в рамках указанного исследования являлось число обострений, но также сообщалось о частотах исключения из исследования, которые достоверно не различались между группами и составили 36,5% для галоперидола и 42% для рисперидона. При этом в исследование не включались пациенты, злоупотребляющие психоактивными препаратами, не разрешалось назначать сопутствующую терапию, а предшествующая антипсихотическая терапия могла назначаться в течение, максимум, 12 недель исследования.

В другом двойном слепом исследовании (9) приняло участие 263 пациента с первым эпизодом шизофрении, которые в течение 2 лет принимали галоперидол (средняя доза 4,8 мг), либо оланзапин (10,2 мг). В исследование в основном были включены мужчины (82%), а предшествующая терапия могла назначаться вплоть до 16-й недели исследования. В исследование не включались пациенты, злоупотреблявшие приемом препаратов. Были рас-

считаны показатели частоты отмены терапии через 1 год (экстраполяция проведена авторами данной публикации), которые оказались намного выше, чем в представленном исследовании, и составили приблизительно 75% в группе галоперидола и 65% в группе оланзапина; при этом через 2 года в группе оланзапина значительно большее число пациентов продолжило прием терапии (9). Несмотря на то, что частота отмены галоперидола не отличалась от полученных в данном исследовании значений, прием оланзапина прекращался существенно чаще, чем в представленной выборке.

В проведенном 1-летнем двойном слепом исследовании, сравнивающем эффективность оланзапина, кветиапина и рисперидона (n=400) у больных с недавно манифестировавшей шизофренией, доля пациентов, полностью завершивших исследование, была небольшой и составила приблизительно 30% (25). При этом частота исключения из исследования не отличалась между группами изученных препаратов.

Как могут быть объяснены выявленные различия между результатами данного и предшествующих исследований? Вероятность того, что у больных с первым эпизодом шизофрении будет достигнута более качественная редукция симптоматики, выше, чем при хроническом течении заболевания, что, частично объясняется более высокой чувствительностью первых к проводимой терапии, а также частично тем, что контингент таких пациентов достаточно разнороден. В этой связи необходимо отметить, что примерно 40% пациентов в данном исследовании отвечали диагностическим критериям шизофреноформного расстройства, но не шизофрении или шизоаффективного расстройства, и с большей готовностью отвечали на проводимое лечение. Кроме того, с учетом того, что данное

исследование было открытым, пациенты могли в большей степени подвергаться терапевтическому воздействию, чем при проведении двойных слепых исследований. В данном исследовании отсутствовала плацебо-группа: вообще, исследования, в рамках которых подразумевается долгосрочный прием плацебо при шизофрении, проводятся крайне редко. Однако то, что в исследовании хронической шизофрении (3) у пациентов, в течение 1 года получавших плацебо, отмечалось приблизительно 30% ухудшение симптоматики, повышает вероятность того, что наблюдавшееся у пациентов данного исследования улучшение было клинически значимым. Для того, чтобы максимально приблизить данное исследование к реальной практике, в нем использовались широкие критерии включения. Так, женщины составили 40% от популяции исследования, что соответствует распределению заболевания по полу в генеральной совокупности больных шизофренией (2).

Набор изучаемых в рамках данного исследования препаратов отличался от такового в других исследованиях. В особенности необходимо отметить, что в данном исследовании использовался высокопотентный нейролептик галоперидол, тогда как в исследовании САПЕ изучался перфеназин, который по выраженности антипсихотического действия явля-

ется слабым. А низкопотентные антипсихотики первого поколения, особенно с учетом их применения в низких дозах, не должны приводить к возникновению экстрапирамидной симптоматики чаще, чем препараты второго поколения (20).

Результаты исследования свидетельствуют, что за 12-месячный период у пациентов с первым эпизодом шизофрении и шизофреноформного расстройства терапия чаще всего отменялась среди пациентов, получавших низкую дозу галоперидола; среди атипичных антипсихотиков реже всего отменялся оланзапин. Однако терапевтические группы достоверно не различались ни по показателю динамики психопатологической симптоматики (по шкале PANSS), ни по частотам госпитализаций. Общее улучшение (по шкалам CGI и GAF) достоверно различалось в разных группах, и было максимальным при применении амисульприда и минимальным на фоне приема кветиапина и галоперидола.

В целом, полученные в этом исследовании данные по побочным эффектам соответствовали результатам других исследований, за исключением сопутствующего назначения антидепрессантов – в предыдущих исследованиях было показано, что оланзапин уменьшал выраженность депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией (22).

ЛИТЕРАТУРА

- Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics // *Schizophr. Res.* – 1992. – Vol. 6. – P. 201–208.
- Aleman A., Kahn R.S., Seltzer J.P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 565–571.
- Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 207–215.
- Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 553–564.
- Fleischhacker W.W., Keet I.P., Kahn R.S. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): Rationale and design of the trial // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 78. – P. 147–156.
- Geddes J., Freemantle N., Harrison P., Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1371–1376.
- Gerlach J., Korsgaard S., Clemmesen P. et al. The St Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1993. – Vol. 87. – P. 244–252.
- Goldstein H., Healy M.J.R., Rasbash J. Multi-level time series models with applications to repeated measure data // *Stat. Med.* – 1994. – Vol. 13. – P. 1643–1655.
- Green A.I., Lieberman J.A., Hamer R.M. et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 86. – P. 234–243.
- Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale // *Handbook of Psychiatric Measures / A.J.Jr.Rush, H.A.Pincus, M.B.First et al. (Eds.). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. – P. 100–102.*
- Jones S.H., Thornicroft G., Coffey M., Dunn G. A brief mental health outcome scale – reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF) // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 166. – P. 654–659.
- Kapur S., Remington G., Jones C. et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 948–950.
- Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
- Kapur S., Zipursky R., Roy P. et al. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study // *Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 131. – P. 148–152.
- 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.
- Kemmler G., Hummer M., Widschwendter C., Fleischhacker W.W. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1305–1312.
- Kemp R., Hayward P., Applewhaite G. et al. Compliance therapy in psychotic patients: randomized controlled trial // *BMJ.* – 1996. – Vol. 312. – P. 345–349.
- Leucht S., Kane J.M., Etschel E. et al. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications // *Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 31. – P. 2318–2325.
- Leucht S., Pitschel-Walz G., Abraham D., Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. 51–68.
- Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1581–1589.
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1209–1223.
- Lieberman J.A., Tollefson G., Tohen M. et al. for the HGDH Study Group. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1396–1404.
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1987. – Vol. 334. – P. 1–100.

24. McEvoy J.P., Hogarty G.E., Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 739–745.

25. McEvoy J.P., Lieberman J.A., Perkins D.O. et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1050–1060.

26. Pocock S.J. *Clinical trials: a practical approach.* – Chichester: Wiley, 1993.

27. Priebe S., Huxley P., Knight S., Evans S. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA) // *Int. J. Soc. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 7–12.

28. Remington G., Kapur S., Zipursky R.B. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 66–70.

29. Rummel C., Hamann J., Kissling W., Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia // *Cochrane Database Syst.*

Rev. – 2003. – Vol. 4. – CD004410.

30. Schooler N., Rabinowitz J., Davidson M. et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 947–953.

31. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 20. – P. 22–33.

32. Stone C.K., Garve D.L., Griffith J. et al. Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1210–1212.

33. Stroup T.S., Alves W.M., Hamer R.M., Lieberman J.A. Clinical trials for antipsychotic drugs: design conventions, dilemmas and innovations // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – Vol. 5. – P. 133–146.

34. Suhara T., Okubo Y., Yasuno F. et al. Decreased dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 25–30.

EFFECTIVENESS OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN FIRST-EPISEDE SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIFORM DISORDER: AN OPEN RANDOMISED CLINICAL TRIAL

R. S. Kahn, W. W. Fleischhacker, H. Boter, M. Davidson, Y. Vergouwe, I. P. M. Keet, M. D. Gheorghe, J. K. Rybakowski, S. Galderisi, J. Libiger, M. Hummer, S. Dollfus, J. J. Lopez-Ibor, L. G. Hranov, W. Gaebel, J. Peuskens, N. Lindefors, A. Riecher-Rössler, D. E. Grobbee, for the EUFEST study group

Background. Second-generation antipsychotic drugs were introduced over a decade ago for the treatment of schizophrenia; however, their purported clinical effectiveness compared with first-generation antipsychotic drugs is still debated. We aimed to compare the effectiveness of second-generation antipsychotic drugs with that of a low dose of haloperidol, in first-episode schizophrenia.

Methods. We did an open randomised controlled trial of haloperidol versus second-generation antipsychotic drugs in 50 sites, in 14 countries. Eligible patients were aged 18–40 years, and met diagnostic criteria for schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. 498 patients were randomly assigned by a web-based online system to haloperidol (1–4 mg per day; n=103), amisulpride (200–800 mg per day; n=104), olanzapine (5–20 mg per day; n=105), quetiapine (200–750 mg per day; n=104), or ziprasidone (40–160 mg per day; n=82); follow-up was at 1 year. The primary outcome measure was all-cause treatment discontinuation. Patients and their treating physicians were not blinded to the assign-

ned treatment. Analysis was by intention to treat. This study is registered as an International Standard Randomised Controlled Trial, number ISRCTN68736636.

Findings. The number of patients who discontinued treatment for any cause within 12 months was 63 (Kaplan-Meier estimate 72%) for haloperidol, 32 (40%) for amisulpride, 30 (33%) for olanzapine, 51 (53%) for quetiapine, and 31 (45%) for ziprasidone. Comparisons with haloperidol showed lower risks for any-cause discontinuation with amisulpride (hazard ratio [HR] 0.37, [95% CI 0.24–0.57]), olanzapine (HR 0.28 [0.18–0.43]), quetiapine (HR 0.52 [0.35–0.76]), and ziprasidone (HR 0.51 [0.32–0.81]). However, symptom reductions were virtually the same in all the groups, at around 60%.

Interpretation. This pragmatic trial suggests that clinically meaningful antipsychotic treatment of first-episode of schizophrenia is achievable, for at least 1 year. However, we cannot conclude that second-generation drugs are more efficacious than is haloperidol, since discontinuation rates are not necessarily consistent with symptomatic improvement.