

## СРАВНЕНИЕ ОЛАНЗАПИНА И ЗИПРАЗИДОНА: РЕЗУЛЬТАТЫ 28-НЕДЕЛЬНОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ\*

А. Брейер, П. Х. Берг, Дж. Х. Такоре, Д. Набер, В. Ф. Гаттац,  
П. Каваззони, Д. Дж. Уолкер, С. М. Ройчоудари, Дж. М. Кан

Атипичным антипсихотическим препаратам отдается предпочтение в лечении шизофрении, но отсутствует единое мнение по поводу их сравнительной эффективности. Наряду с данными, что антипсихотики, за исключением клозапина, имеют сравнимую эффективность (22, 27), другие исследования дали неоднозначные результаты (6, 11, 15, 23, 29, 30). Метаанализ 124 рандомизированных контролируемых исследований 10 атипичных антипсихотических препаратов в сравнении с типичными, даст основания полагать, что могут существовать различия между атипичными препаратами по их влиянию на психопатологическую симптоматику (8).

В метаанализе четырех больших клинических исследований (длительностью 6 недель) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (7) было показано, что оланзапин превосходит плацебо или галоперидол по всем показателям шкал негативных и позитивных расстройств (16). Зипразидон продемонстрировал превосходство над плацебо в клиническом исследовании острой фазы (17) и эквивалентность галоперидолу (10, 14) и рисперидону (1) у больных шизофренией. Как зипразидон (2), так и оланзапин (4) продемонстрировали превосходство над плацебо при поддерживающей терапии у больных с шизофренией.

По нашим данным, в настоящее время отсутствуют опубликованные результаты сравнения оланзапина и зипразидона. Однако, G.Simpson и соавт. (25) представили некоторые результаты 6-недельного двойного слепого сравнительного исследования у пациентов с шизофренией или шизоаффективными расстройствами и его 6-месячной продленной фазы для респондеров (26). Кратковременные (9) и долговременные (26) результаты показали схожие улучшения по всем

шкалам эффективности для двух препаратов, а также преимущества зипразидона по параметрам массы тела и метаболизма.

С целью определения сравнительной эффективности и безопасности при лечении шизофрении нами проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое параллельно-групповое исследование длительностью 28 недель оланзапина (10–20 мг/день) и зипразидона (80–160 мг/день) у пациентов с шизофренией.

### Метод

#### Пациенты

Для участия в исследовании были набраны пациенты обоих полов, стационарные и амбулаторные, в возрасте от 18 до 75 лет с диагнозом шизофрении (DSM-IV) в 12 центрах Европы, Северной и Южной Америки. Для включения в исследование пациент должен был иметь базовый балл 42 или более по шкале BPRS (19) и не менее 4 баллов по как минимум одному пункту субшкалы позитивной симптоматики PANSS. Пациент также должен был иметь не менее 4 баллов тяжести заболевания по шкале Общего клинического впечатления (CGI) (19).

#### Дизайн исследования

Исследование было рандомизированным, двойным слепым, параллельно-групповым и проводилось в течение 28 недель в нескольких исследовательских центрах. Первый этап исследования (2–9 дней) включал скрининг, период вымывания и вводный период плацебо. Визит 1 предусматривал скрининговые тесты, сбор анамнеза, психиатрическое и соматическое исследование, лабораторные тесты и две ЭКГ. Пациенты исключались в случае участия в клиническом исследовании другого препарата в период за 1 месяц до начала настоящего исследования, если они получали лечение инъекциями антипсихотических депо-препаратов в пределах одного цикла лечения до включения, либо принимали клозапин менее чем за 7 дней до включе-

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в American Journal of Psychiatry. – 2005. – Vol. 162, № 10. – P. 1879–1887, предоставлен компанией Eli Lilly.

ния. Также исключались пациенты, которые менее чем за 6 месяцев до начала исследования получали оланзапин или зипразидон и их лечение было прекращено по причине клинически значимых и/или непереносимых нежелательных явлений, либо вызвало недостаточный ответ. Также исключались пациенты, у которых обнаруживался синдром врожденного удлинения интервала QT, длительность QT более 500 мсек или любая аномалия ЭКГ, влияющая на измерение интервала QT во время 1 или 2 визита. Пациенты также исключались в случаях лекарственной зависимости по DSM-IV в течение последнего месяца или наличия других тяжелых болезней.

Вторым этапом являлся 28-недельный двойной слепой период лечения. Подходящие пациенты случайным образом распределялись в соотношении 1:1 в группы с назначением лечения оланзапином в дозе 10 мг один раз в день или зипразидоном в дозе 20 мг дважды в день, начиная с визита № 2. Через 3 дня доза зипразидона увеличивалась до 40 мг два раза в день, в то время как доза оланзапина оставалась стабильной. В последующем дозировка могла быть увеличена на одну ступень на каждом визите: оланзапина – на 5 мг/день до максимальной дозы 20 мг, разделенной на 2 приема; зипразидона на 40 мг/день до максимума 160 мг/день. Доза могла быть снижена на ту же ступень; однако, пациенты прекращали лечение в случае непереносимости даже минимальной дозы (оланзапин 10 мг/день; зипразидон 80 мг/день). Пациенты наблюдались еженедельно в течение первых 2 месяцев и после этого еще 7 раз дополнительно.

Пациенты, которые намеренно пропустили прием всех доз антипсихотического препарата в течение 5 последовательных дней, либо приняли менее 50% предписанной дозы в течение одного интервала между визитами, исключались из исследования. Кроме того, исключались пациенты, которые намеренно и регулярно принимали препарат в более высокой дозе, нежели им было предписано.

В ходе 1 этапа исследования разрешался прием лоразепама ( $\leq 4$  мг/день). Во время 2 периода разрешался прием бензодиазепинов или монотерапия снотворными (рекомендовалось  $\leq 10$  мг/день эквивалента диазепама). Пациенты, которым требовалось одновременное назначение более двух снотворных бензодиазепиновых препаратов, исключались из исследования. При наличии экстрапирамидных симптомов на 1 визите или их последующем появлении, допускался прием бензтропина мезилата или биперидена в дозе до 6 мг/день. По исчезновении этих симптомов доза снижалась до минимально возможного уровня. Профилактическое применение антихолинергических препаратов для лечения экстрапирамидных симптомов не допускалось.

### *Критерии*

Критерием первичной эффективности было снижение общего балла PANSS (10) к 28 неделе по сравнению с исходным. Каждый пункт шкалы оценивался в баллах от 1 до 7. Вторичным критерием эффективности были суммы баллов субшкал PANSS, оценивающих позитивную и негативную симптоматику, общую психопатологическую симптоматику, когницию и возбудимость. Согласно протоколу, ответом считалось уменьшение на 30% или более общего балла PANSS на 8-й неделе.

Шкалы PANSS и CGI тяжесть заболевания (12) использовались для оценки обострения симптоматики и времени до наступления обострения. Для оценки улучшения депрессивной симптоматики и тревоги использовались шкалы депрессии Montgomery-Asberg (18) и тревоги Hamilton (12) соответственно. Шкала CGI (12) была использована для оценки общего улучшения симптоматики. С помощью шкалы Heinrichs-Carpenter (13) оценивалось улучшение качества жизни, связанное с показателями здоровья.

Безопасность оланзапина по сравнению с зипразидоном оценивалась путем сравнения частоты нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения, общеклинических показателей, массы тела, результатов ЭКГ и лабораторных тестов. Уровень глюкозы и липидов натощак измерялся в начале исследования, а затем на 8, 16, 24 и 28 неделях. Частота и тяжесть экстрапирамидных симптомов оценивалась по шкале Simpson-Angus (24), явления лекарственной акатизии – по шкале Barnes (3) и шкале AIMS (12). Регистрировались изменения баллов между исходным уровнем и завершением исследования, а также значения максимального изменения по сравнению с исходным уровнем.

### *Статистические методы*

Категориальные данные были проанализированы с использованием точного критерия Фишера. Определение сравнительной эффективности и безопасности осуществлялось с помощью PANSS, CGI, шкал депрессии и тревоги, качества жизни, а также контроля массы тела, уровня глюкозы натощак и липидов, пролактина и интервала QT, которые проводилось с использованием двух аналитических подходов: модели смешанных эффектов с повторными измерениями и анализа с экстраполяцией последнего наблюдения. Данные, полученные с момента начала исследования, то есть баллы, полученные на каждом визите, анализировались с использованием модели смешанных эффектов с повторными измерениями (анализ первичных данных), в которую включался вид лечения, исследователь, визит, назначенное лечение на каждом визите, исходный уровень, изменения данных на визите по сравнению с исходным уровнем. Изменения, наблюдаемые на

визите по сравнению с исходным уровнем, экстраполированные вперед, анализировались с помощью ковариационного анализа модели с фиксированными уровнями, включая показатели – лечение, исследователь и базовое значение модели. Анализ улучшения баллов шкалы CGI не включал исходные переменные, так как исходное улучшение балла CGI не определялось. Тесты всех гипотез считались статистически значимыми, если двухстороннее значение  $p$  было менее 0,05. Динамика выраженности экстрапирамидной симптоматики анализировалась двумя способами, как обозначено в протоколе: среднее изменение к окончанию исследования и максимальное изменение. Для статистического анализа использовалась статистическая программа SAS версии 8.2 (SAS институт, Кэрри, Северная Каролина).

### Результаты

#### Исходные характеристики пациента и заболевания

Всего 548 пациентам случайным образом было назначено лечение оланзапином ( $n=277$ ) или zipразидоном ( $n=271$ ) (табл. 1). Единственной исходной величиной, по которой наблюдались статистически достоверные различия между двумя группами, был возраст пациентов. Большинство пациентов были мужского пола (64,2%), основной этнической группой были представители белой расы (43,6%), испаноязычной группы (22,6%) и выходцы из Африки (26,3%).

#### Распределение пациентов

Исследование было завершено достоверно большим числом пациентов, лечившихся оланзапином, по сравнению с zipразидоном (табл. 2). Среди причин прекращения участия достоверные различия между группами наблюдались только по параметрам недостаточной эффективности и обострения психоза (различия в обоих случаях в пользу оланзапина).

#### Характеристики лечения

Средними модальными дозировками были 15,27±4,52 мг/день для оланзапина и 115,96±39,91 мг/день для zipразидона. Темп увеличения дозы был одинаковым в обеих группах: 83,5% пациентов в группе оланзапина и 95,2% в группе zipразидона выходили на среднюю дозу к 4 неделе. Недельные изменения средней ежедневной дозы демонстрируют схожие тренды для двух групп. Средняя доля пациентов, соблюдающих режим приема исследуемого препарата, была достоверно различной для двух групп: 97,8±0,1% для оланзапина и 94,9±0,1% для zipразидона ( $F=15,04$ ,  $df=1,492$ ,  $p<0,001$ ). Анализ дозировок в зависимости от статуса пациента (амбулаторный или стационарный) на момент включения в исследование, продемонстрировал, что для двух препаратов средняя модальная доза была несколько

выше для пациентов стационара по сравнению с амбулаторными (оланзапин – средняя доза 16,74±3,76 мг,  $N=43$ , по сравнению со средней 15,00±4,6мг,  $N=230$ ; zipразидон – средняя доза 123,08±42,44 мг,  $N=39$ , по сравнению со средней 114,74±39,43 мг,  $N=228$ ). Однако это различие было статистически достоверным только в группе оланзапина ( $F=5,20$ ,  $df=1,271$ ,  $p=0,02$ ). Общий балл по PANSS в момент включения в исследование достоверно не различался между группами амбулаторных и стационарных пациентов, получавших любой из препаратов.

Доля пациентов, принявших хотя бы одну дозу бензодиазепинов, была достоверно выше в группе zipразидона по сравнению с оланзапином (53,5% против 40,4%) ( $p=0,003$ ). Кроме того, достоверно большее число пациентов в группе

Таблица 1

#### Исходные характеристики заболевания и демографические данные больных с шизофренией в рамках 28-недельного сравнения оланзапина и zipразидона

Переменная	Оланзапин (N=277)		Zipразидон (N=271)		Анализ $p$
	N	%	N	%	
Пол					0,73
Мужской	180	65,0	172	63,5	
Женский	97	35,0	99	36,5	
Этническое происхождение					0,83
Белые	115	41,5	124	45,8	
Выходцы из Африки	78	28,2	66	24,4	
Испаноязычные	63	22,7	61	22,5	
Другие	21	7,6	20	7,4	
Возраст (лет)	40,1±11,6		38,2±12,1		0,04
Возраст начала (лет)	23,9±8,3		22,8±8,3		0,08
Число предыдущих эпизодов	7,0±6,8		6,6±7,2		0,44
PANSS	99,8±19,1		102,0±21,2		0,20

Таблица 2

#### Распределение пациентов с шизофренией в 28-недельном сравнительном исследовании оланзапина и zipразидона

Позиция и причина выхода из исследования	Оланзапин (N=277)		Zipразидон (N=271)		$p$
	N	%	N	%	
Завершили исследование	165	59,6	115	42,4	<0,001
Прекратили участие					
Нежелательные явления	32	11,6	41	15,1	0,26
Обострение психоза	4	1,4	12	4,4	0,05
Недостаточная эффективность	20	7,2	37	13,7	0,02
Потеряны для последующего наблюдения	12	4,3	12	4,4	1,00
Решение пациента	16	5,8	26	9,6	0,11
Несоответствие критериям	24	8,7	27	10,0	0,66
Решение спонсора	1	0,4	4	1,5	0,22
Решение врача	7	2,5	9	3,3	0,63

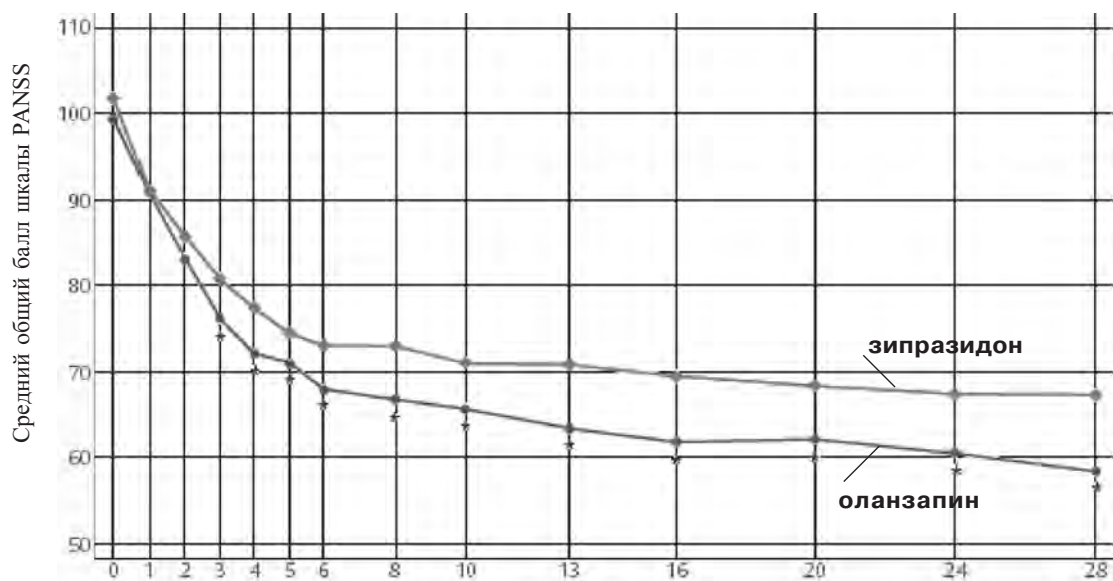
зипразидона принимали бензодиазепины в течение 1–14 дней (22,9% против 14,8%) ( $p=0,02$ ), хотя после 14 дня различий не было (30,6% против 25,6%) ( $p=0,22$ ). Достоверно больше пациентов в группе зипразидона по сравнению с оланзапином получили хотя бы одну дозу антихолинэргического препарата (15,5% против 7,2%) ( $p=0,003$ ). Кроме того, достоверно больше пациентов, лечившихся зипразидоном, принимали антихолинэргический препарат в течение 1–14 дней (8,9% против 1,4%) ( $p<0,001$ , точный критерий Фишера), хотя после 14 дня различий не было (6,6% против 5,8%) ( $p=0,73$ ).

### Эффективность

Пациенты, получавшие оланзапин, продемонстрировали достоверно более выраженное улучшение по PANSS, по сравнению с получавшими зипразидон (табл. 3). Различия появлялись уже на 3 неделе и регистрировались постоянно, начиная с 6 недели исследования до его завершения (рисунок). У пациентов, получавших оланзапин, отмечалось достоверно более выраженное улучшение к концу исследования по сравнению с исходным уровнем, нежели у пациентов, получавших зип-

разидон (табл. 3). Пациенты, получавшие оланзапин, также продемонстрировали более выраженное улучшение по субшкалам PANSS к концу исследования по сравнению с исходным уровнем, чем пациенты, получавшие зипразидон (табл. 3). Различия выявлялись со 2–3 недели и сохранялись до 28 недели по субшкалам позитивных симптомов, негативных симптомов, общей психопатологической симптоматики, когниции и возбудимости.

Также в группе оланзапина наблюдалось более выраженное улучшение суммы баллов по шкале тяжести и улучшения CGI по сравнению с группой зипразидона (табл. 3). У пациентов, лечившихся оланзапином, наблюдалось более выраженное улучшение на всех визитах, начиная с 3 недели и до завершения исследования ( $p<0,05$ ). У пациентов, лечившихся оланзапином, наблюдалось достоверно большее снижение общего балла по шкале депрессии Montgomery-Asberg, шкале тревоги Hamilton и шкале качества жизни Heinrichs-Carpenter от начала исследования к его завершению (табл. 3). Однако, согласно модели смешанных эффектов с повторными измерениями достоверных межгрупповых различий между группами не наблюдалось (табл. 3).



Приложение:

оланзапин	N=268	268	259	241	235	230	224	220	206	196	184	179	172	169
зипразидон	N=261	260	243	215	208	199	192	181	166	152	138	129	125	116
Номер визита:	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Еженедельные визиты							Ежемесячные визиты						

Изменение общего балла PANSS для пациентов с шизофренией в ходе 28-недельного сравнения оланзапина и зипразидона  
 Примечания: <sup>a</sup> – достоверность различий между группами оланзапина и зипразидона определялась по модели смешанных эффектов с повторными измерениями; \* –  $p<0,05$ .

**Изменения клинических показателей для пациентов с шизофренией  
в ходе 28-недельного сравнения оланзапина и zipразидона**

Шкала	Исходный балл		Экстраполяция последнего наблюдения					Модель смешанных эффектов с повторными измерениями					
			Изменение балла к завершению исследования		Различие между группами			Балл по окончании исследования <sup>a</sup>		Различие между группами			
	Среднее	CO	Среднее	CO	F	df	p	Среднее метода наименьших квадратов	CO	t	df	p	
Шкала PANSS													
Всего					29,39	1,480	<0,001			-4,65	377	<0,001	
Оланзапин (N=268)	99,5	18,5	-35,7	26,5				58,4	1,3				
Zipразидон (n=261)	101,8	21,1	-26,0	28,3				67,3	1,5				
Позитивные симптомы					31,12	1,480	<0,001			-5,02	358	<0,001	
Оланзапин (N=268)	24,5	6,0	-10,5	8,0				12,4	0,4				
Zipразидон (n=261)	25,0	6,3	-7,6	8,7				14,9	0,4				
Негативные симптомы					19,22	1,480	<0,001			-3,03	376	0,003	
Оланзапин (N=268)	26,4	6,0	-8,5	7,4				16,6	0,4				
Zipразидон (n=261)	27,2	7,0	-6,3	7,6				18,5	0,5				
Общая психопатологическая симптоматика					25,91	1,480	<0,001			-4,08	370	<0,001	
Оланзапин (N=268)	48,6	10,2	-16,7	13,5				29,3	0,7				
Zipразидон (n=261)	49,5	11,5	-12,1	14,3				33,3	0,8				
Когниция					26,03	1,480	<0,001			-4,18	389	<0,001	
Оланзапин (N=268)	24,1	5,7	-8,2	6,9				14,6	0,4				
Zipразидон (n=261)	24,7	6,3	-5,8	7,5				16,9	0,4				
Возбудимость					26,25	1,480	<0,001			-4,3	203	<0,001	
Оланзапин (N=268)	14,0	5,0	-5,4	5,6				7,7	0,2				
Zipразидон (n=261)	14,3	5,2	-3,6	6,1				9,2	0,3				
Общее клиническое впечатление (CGI)													
Тяжесть заболевания					26,79	1,482	<0,001			-3,68	388	<0,001	
Оланзапин (N=268)	4,8	0,7	-1,6	1,4				2,9	0,1				
Zipразидон (N=263)	4,8	0,8	-1,1	1,4				3,3	0,1				
Улучшение заболевания										-2,75	315	0,006	
Оланзапин (n=168)								2,23	0,08				
Оланзапин (n=116)								2,54	0,09				
Рейтинг депрессии Montgomery-Asberg					3,99	1,481	0,05			-0,86	344	0,39	
Оланзапин (N=270)	15,9	9,3	-7,1	10,0				7,5	0,5				
Zipразидон (N=260)	15,9	9,1	-5,5	9,8				8,1	0,5				
Рейтинг тревоги Hamilton					9,36	1,482	0,002			-1,65	329	0,10	
Оланзапин (N=270)	11,3	6,9	-5,8	7,0				4,5	0,3				
Zipразидон (n=261)	11,3	6,7	-4,3	7,0				5,2	0,4				
Шкала качества жизни Heinrichs-Carpenter					4,61	1,348	0,04			0,93	266	0,36	
Оланзапин (N=200)	45,8	19,8	14,6	24,2				61,3	1,8				
Zipразидон (n=193)	43,5	20,3	10,9	25,5				58,9	2,1				

Примечания: PANSS общая оценка и оценка по субшкалам: оланзапин N=169, zipразидон N=116. Тяжесть CGI: оланзапин N=168, zipразидон N=116. Шкала депрессии Montgomery-Asberg и шкала тревоги Hamilton: оланзапин N=166, zipразидон N=115. Шкала качества жизни Heinrichs-Carpenter: оланзапин N=133, zipразидон N=89.

Ответ на лечение определялся протоколом исследования как 30%-е улучшение общего балла PANSS к завершению исследования, при этом уровень ответа был достоверно выше для группы оланзапина, чем для zipразидона (58,6% против 42,5%) ( $p < 0,001$ ). Обострение симптомов определялось протоколом исследования как ухудшение общего балла PANSS на 20% и более и ухудшение балла CGI тяжести заболевания на 1 балл или более после 8 недель. Между двумя группами отсутствовали статистически достоверные различия по доле пациентов, обнаруживших ухудшение симптоматики: 14,6% для оланзапина и 25,3% для zipразидона ( $p = 0,06$ ).

Таблица 4

**Нежелательные явления, связанные с лечением, у пациентов с шизофренией в ходе 28-недельного сравнения оланзапина и zipразидона<sup>а</sup>**

Нежелательное явление	Оланзапин (N=277)		Zipразидон (N=271)		p
	N	%	N	%	
Любое	208	75,1	218	80,4	0,16
Головная боль	39	14,1	31	11,4	0,38
Набор массы тела	35	12,6	5	1,8	<0,001
Увеличение аппетита	20	7,2	7	2,6	0,2
Бессонница	19	6,9	60	22,1	<0,001
Тревога	19	6,9	27	10,0	0,2
Рвота	11	4,0	25	9,2	0,02
Анорексия	1	0,4	7	2,6	0,04
Дистония	0	0,0	6	2,2	0,02
Гипотензия	0	0,0	5	1,8	0,03

Приложение: а – включает только нежелательные явления, которые встречались со статистически достоверным уровнем частоты в двух группах лечения, либо происходили с частотой как минимум 10% в одной из групп лечения.

Нежелательные явления, связанные с лечением, то есть явления, которые впервые проявились или усугубились в ходе лечения, наблюдались у 75,1% пациентов, получавших оланзапин и у 80,4% пациентов, получавших zipразидон (табл. 4). Нежелательные явления, связанные с лечением, которые наблюдались достоверно чаще у пациентов, лечившихся оланзапином по сравнению с zipразидоном – увеличение массы тела и аппетита (табл. 4). Нежелательные явления, связанные с лечением, которые наблюдались достоверно чаще у пациентов, лечившихся zipразидоном по сравнению с оланзапином – бессонница, рвота, анорексия, дистония и гипотензия (табл. 4).

Между двумя группами не наблюдалось различий по изменениям баллов шкалы AIMS и шкалы Simpson-Angus к окончанию исследования по сравнению с исходным уровнем. Наблюдалось достоверно большее улучшение средней разницы между исходным и конечным баллом по шкале Barnes в группе оланзапина (табл. 5). Анализ изменений между исходным и конечным уровнем показал, что у пациентов, принимавших zipразидон, наблюдались достоверно большие максимальные изменения по сравнению с пациентами, принимавшими оланзапин, по шкалам AIMS, Simpson-Angus и Barnes (табл. 5). Изменения между исходным и конечным уровнем глюкозы натощак и уровнем липидов, массы тела, уровнем пролактина и интервала QT представлены в табл. 6. Используя анализ с экстраполяцией последнего наблюдения и модель смешанных эффектов с повторными измерениями, мы нашли достоверно более выраженное увеличение массы тела, уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, а также достоверно большее снижение

Таблица 5

**Усредненные изменения экстрапирамидной симптоматики у больных шизофренией в ходе 28-недельного сравнения оланзапина и zipразидона**

Показатель и группа	От исходного до окончания исследования							От исходного до максимального				
	Исходный балл		Изменение балла		Различие между группами			Изменение балла		Различие между группами		
	Среднее	CO	Среднее	CO	F	df	p	Среднее	CO	t	df	p
Шкала Simpson-Angus					0,59	1, 434	0,44			11,75	1,434	<0,001
Оланзапин (N=268)	1,94	4,13	-1,16	3,1				-0,05	2,47			
Zipразидон (N=260)	2,29	4,05	-0,82	4,07				0,62	3,06			
Шкала Barnes для акатизии, индуцированной препаратами					4,17	1, 436	0,04			4,93	1,436	0,03
Оланзапин (N=270)	0,38	0,77	-0,21	0,80				0,19	0,82			
Zipразидон (N=260)	0,42	0,78	-0,10	0,85				0,30	0,92			
Шкала патологической непроизвольной двигательной активности					0,60	1,437	0,44			6,76	1,437	0,01
Оланзапин (N=270)	1,09	2,66	-0,53	2,14				0,23	1,47			
Zipразидон (N=261)	1,34	2,81	-0,45	2,14				0,48	1,83			

ние холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с принимавшими zipразидон. Между двумя группами не наблюдалось статистически достоверной разницы в конечном изменении уровня глюкозы натощак, уровня пролактина или интервала QT. Уровни инсулина не изменились.

### Обсуждение

В ходе настоящего исследования оланзапин превосходил zipразидон по улучшению общего балла PANSS. Различия появлялись к 3 неделе и сохранялись в течение всего 28-недельного периода. Более того, статистически достоверное более выраженное улучшение для группы оланзапина было выявлено по субшкалам PANSS. Для

ухудшения (тяжесть CGI) и улучшения симптоматики (улучшение CGI), достоверно лучшие рейтинги наблюдались в группе оланзапина. По шкалам депрессии Montgomery-Asberg, тревоги Hamilton, качества жизни Heinrichs-Carpenter достоверно большее улучшение наблюдалось для группы оланзапина согласно анализу с экстраполяцией последнего наблюдения, но значимых различий не было выявлено согласно модели смешанных эффектов с повторными измерениями. Поскольку в группе zipразидона наблюдался более высокий процент выпадений, анализ с экстраполяцией последнего наблюдения мог давать более высокую вероятность обнаружения статистически достоверных различий в случае меньшей выраженности эффектов в пользу оланзапина.

Таблица 6

**Изменения массы тела, уровня глюкозы, липидов, пролактина и интервала QT у пациентов с шизофренией в ходе 28-недельного сравнения оланзапина и zipразидона**

Показатель	Исходное значение		Экстраполяция последнего наблюдения						Модель смешанных эффектов с повторными измерениями					
			Изменение значения в конце исследования			Различие между группами			Значение в конце исследования			Различие между группами		
	Среднее	CO	N	Среднее	CO	F	df	p	N	Least Squares Mean	CO	t	df	P
Масса тела (кг)						61,91	1,481	<0,001				7,60	429	<0,001
Оланзапин	77,7	20,5	269	3,06	6,87				168	80,51	0,48			
Zipразидон	77,1	19,0	260	-1,12	4,70				116	75,05	0,53			
Уровень глюкозы натощак (моль/л)						0,78	1,365	0,38				167	302	0,10
Оланзапин	5,26	1,18	228	0,28	1,68				150	5,48	0,10			
Zipразидон	5,32	1,31	219	-0,01	1,19				107	5,25	0,11			
Уровень общего холестерина (моль/л)						9,55	1,336	0,002				4,10	283	<0,001
Оланзапин	4,97	1,18	215	0,08	0,95				151	5,04	0,07			
Zipразидон	4,92	1,21	203	-0,33	0,81				100	4,65	0,08			
Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (моль/л)						12,91	1,331	<0,001				-3,24	279	0,001
Оланзапин	1,24	0,36	212	-0,06	0,26				145	1,16	0,02			
Zipразидон	1,19	0,31	201	0,02	0,25				99	1,26	0,02			
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (моль/л)						5,53	1,318	0,02				3,91	260	<0,001
Оланзапин	3,00	0,97	204	0,02	0,77				140	3,06	0,06			
Zipразидон	2,98	1,02	196	-0,27	0,67				97	2,75	0,07			
Уровень триглицеридов (моль/л)						19,00	1,336	<0,001				4,25	285	<0,001
Оланзапин	1,62	1,26	215	0,39	1,19				151	1,96	0,09			
Zipразидон	1,68	1,52	203	-0,24	1,09				100	1,38	0,11			
Уровень пролактина (пмоль)						1,35	1,398	0,25				-0,64	266	0,53
Оланзапин	0,73	0,99	250	0,99250	1,13				159	0,90	0,08			
Zipразидон	0,64	0,66	241	0,38	1,32				113	0,97	0,09			
Интервал QT (мсек)						0,36	1,435	0,56				-1,05	2726	0,30
Оланзапин	416,88	18,81	270	6,881	18,46				166	421,2	1,29			
Zipразидон	416,80	18,66	259	5,58	17,98				116	423,2	1,50			

Различия в результатах эффективности между настоящим исследованием и неопубликованным исследованием G.M.Simpson и соавт. (6-месячное слепое продленное исследование zipразидона и оланзапина) (26) довольно разительны. В то время как в нашем исследовании пациенты, получавшие оланзапин, демонстрировали достоверно более выраженное улучшение, нежели пациенты, получавшие zipразидон, в исследовании G.M.Simpson и соавт. улучшение было одинаковым в обеих группах (изменения общего балла PANSS составили -33,9 для оланзапина и -32,0 для zipразидона). В отличие от исследования G.M.Simpson и соавт., в нашем исследовании пациенты, получавшие оланзапин, также демонстрировали достоверно более выраженное улучшение по субшкалам PANSS. Расхождение в результатах между нашим исследованием и исследованием G.M.Simpson и соавт. могут объясняться подходами к дозировке. В исследовании G.M.Simpson и соавт. допускалась максимальная дозировка оланзапина – 15 мг/день, в то время как в нашем исследовании пациентам назначалось до 20 мг/день препарата. Средняя дневная доза оланзапина в настоящем исследовании аналогична таковой, использованной в предшествующих нам исследованиях длительностью 6 месяцев и более (11, 29, 28). Более низкий потолок дозы в исследовании G.M.Simpson и соавт. мог препятствовать более выраженному улучшению у пациентов, получавших оланзапин. С другой стороны, можно было бы возразить, что применение в настоящем исследовании более низкой дозы zipразидона по сравнению с исследованием G.M.Simpson и соавт., может объяснять меньшую выраженность улучшения в настоящем исследовании. Но дозировка соответствовала инструкциям, приложенным к препарату. Для zipразидона инструкция, вложенная в упаковку, гласит, что «Эффективность при шизофрении была продемонстрирована в интервале доз от 20 до 100 мг два раза в день в ходе краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследований. Наблюдалась тенденция к ответу на лечение в интервале доз от 20 до 80 мг два раза в день, но результаты были неоднозначными. Увеличение дозы свыше 80 мг два раза в день обычно не рекомендуется» (21). В настоящем исследовании с предусмотренной гибкой дозировкой исследователям позволялось увеличивать дозу zipразидона до 160 мг/день. Более того, средняя суточная доза zipразидона была схожей с таковой в 44-недельном продленном исследовании по сравнению zipразидона и рисперидона (5) и 28-недельном исследовании по сравнению zipразидона и галоперидола (14), которые продемонстрировали сравнимый ответ на оба агента. Кроме того, более 80 % пациентов в обеих группах выходили на свою модальную по исследованию дозу к 4-й неделе лечения, что дает основание

полагать, что различия в схемах дозировки не являются причиной различий в улучшении симптоматики. Гибкая дозировка имеет преимущество – позволяет исследователям достигать наилучшего баланса между эффективностью и безопасностью/переносимостью, тем самым имитируя клиническую практику. Другим моментом, который может хотя бы отчасти объяснить различия в результатах по PANSS, является то, что в исследовании G.M.Simpson и соавт. только ранние респондеры (то есть пациенты, показавшие  $\geq 20\%$  улучшение по общему баллу PANSS или рейтинг улучшения  $\leq 2$  по шкале CGI) могли участвовать в 6-месячной продленной фазе.

В ходе данного исследования в обеих группах наблюдалось постоянное улучшение на протяжении всех 28 недель. В исследовании G.M.Simpson и соавт. респондеры демонстрировали небольшое ухудшение в обеих группах, начиная с 6 недели и до завершения исследования. Эти данные дают основание полагать, что многим пациентам может потребоваться более 6 недель лечения для достижения максимального эффекта. Эти пациенты считаются поздними респондерами и, вероятно, оланзапин более эффективен по сравнению с zipразидоном в улучшении психопатологии у этих пациентов, что может объяснять более высокую эффективность оланзапина в нашем исследовании. Для того чтобы проверить это предположение потребуются дополнительные исследования. В исследовании по сравнению zipразидона и рисперидона (1) лишь пациенты, ответившие на лечение на 8 неделе, могли продолжать лечение в течение еще 44 недель. Как и в исследовании G.M.Simpson и соавт., в конце продленного периода не наблюдалось достоверных различий в параметрах эффективности между группами (1).

Таким образом, с целью дифференцировки эффективности атипичных антипсихотиков желательно проведение более длительных исследований, равно как и продленных фаз для респондеров. Частота выбывания в данном исследовании для группы zipразидона (57,6%) была близкой к таковой (55,0%) в 28-недельном исследовании zipразидон-против-галоперидола (14). В ходе 6-недельной острой фазы исследования G.M.Simpson и соавт. выбыли 48,5% пациентов, принимавших zipразидон, по сравнению с 36,8% больных, получавших оланзапин (26). У пациентов, продолжавших участие в течение 6 месяцев, уровень прекращения участия в исследовании был высоким (оланзапин – 70,4%, zipразидон – 69,4%) (26), при этом лишь 3% пациентов в каждой группе лечения выбыли из исследования по причине нежелательных явлений. Частота прекращения терапии zipразидоном была также высокой в сравнительном исследовании с рисперидоном (26,2% в острой фазе, 66,1% в продленной фазе) (5). В 30-недельном (11) и 28-недельном (29)



исследованиях, сравнивающих оланзапин и рисперидон в лечении шизофрении, уровень завершения исследования составлял 53,1 и 57,6% для пациентов, получавших оланзапин. Эти данные для оланзапина сравнимы с таковыми в настоящем исследовании.

В отношении экстрапирамидной симптоматики не наблюдалось достоверных межгрупповых различий в ходе анализа изменений от начала до завершения исследования, но превосходство оланзапина было очевидным при анализе максимальных изменений баллов. Это расхождение может объясняться тем фактом, что большему количеству пациентов, лечившихся zipразидоном, потребовалось как минимум одно назначение антихолинергического препарата или антихолинергической терапии в течение 1–14 дней для контроля экстрапирамидных симптомов. Кроме того, вызванная лечением дистония наступила у 6 пациентов группы zipразидона, но ни у одного – группы оланзапина. В исследовании G.M.Simpson и соавт. пациенты, получавшие оланзапин, также продемонстрировали более значительное улучшение экстрапирамидной симптоматики с наличием статистически достоверных изменений по шкале Barnes (оланзапин – -0,8; zipразидон – -0,3) ( $p \leq 0,05$ ). В этом исследовании экстрапирамидная симптоматика больше наблюдалась в группе zipразидона, чем оланзапина (11,3% против 4,2%). При этом не приводятся какие-либо данные, связанные с использованием антихолинергических препаратов.

Изменения массы тела в обеих группах были схожими с таковыми в предшествующих 6-месячных исследованиях (14, 26, 29) с увеличением в группе оланзапина и снижением в группе zipразидона. Как и в исследовании G.M.Simpson и соавт. (26), достоверных межгрупповых различий в изменениях уровня глюкозы натощак к моменту завершения исследования не наблюдалось. I.D.Glick и соавт. (9) сообщают, что медианный уровень инсулина и оценка модели гомеостаза инсулинрезистентности (НОМА-IR) были достоверно выше после 6 недель лечения оланзапином по сравнению с исходными данными, однако, лишь уровень инсулина был достоверно выше у пациентов, получавших оланзапин по сравнению с получавшими zipразидон. В исследовании G.M.Simpson и соавт. после 6 месяцев лечения

уровни инсулина и глюкозы натощак были достоверно выше исходных у пациентов, лечившихся оланзапином, но не различались достоверно между двумя группами лечения (26). Поскольку в данном исследовании уровень инсулина не измерялся, авторы не могли выяснить, наблюдались ли схожие различия в уровне инсулина и наблюдалось ли компенсаторное увеличение секреции инсулина для поддержки нормогликемии в контексте возникающей в ответ на лечение инсулинрезистентности.

Наблюдаемые межгрупповые различия в профиле липидов соответствуют изменению массы тела у больных двух групп, что подтверждается корреляцией между динамикой массы тела и среднего уровня триглицеридов и холестерина. Увеличение массы тела, общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также снижение ЛПВП являются долгосрочными факторами риска по ишемической болезни сердца и инсульту (20, 31). Для врача важно уделять внимание данным вопросам путем активной коррекции массы тела и липидного профиля, либо назначения альтернативной терапии.

В заключение отмечается, что оланзапин продемонстрировал преимущества над zipразидоном по общему баллу PANSS к моменту окончания исследования. Достоверные межгрупповые различия появились уже на 3 неделе. Кроме того, у пациентов, лечившихся оланзапином, определялось более выраженное улучшение симптоматики по субшкалам PANSS, а также по субшкалам улучшения и тяжести CGI. Более того, согласно анализу, используемому экстраполяцию последнего наблюдения, в группе оланзапина было выявлено более значительное улучшение показателей депрессии и тревоги по шкале депрессии Montgomery-Asberg и шкале тревоги Hamilton соответственно. У пациентов, получавших оланзапин, отмечена достоверно большая прибавка массы тела и менее благоприятный профиль липидов крови по сравнению с пациентами, лечившимися zipразидоном. В соответствии с общим принципом оценки соотношения риска и пользы приема препарата, который является ведущим для врача в выборе метода лечения, приведенные данные должны приниматься во внимание в рамках общего контекста эффективности и профиля безопасности оланзапина и zipразидона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Addington D., Pantelis C., Benattia I. Ziprasidone vs risperidone in schizophrenia: efficacy and safety in an 8-week trial (abstract) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 125.
2. Arato M., O'Connor R., Meltzer H.Y. (ZEUS Study Group). 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.
3. Barnes T.R.E. A rating scale for drug-induced akathisia // *Br. J. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 154. – P. 672–676.
4. Beasley C.M.Jr., Sutton V.K., Hamilton S.H. et al. (Olanzapine

- Relapse Prevention Study Group). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 582–594.
5. Benattia I., Addington D., Pantelis C. et al. Ziprasidone vs risperidone in schizophrenia: an 8-week, double-blind trial with 44-week continuation (abstract) // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 60, Suppl. – P. 273.
6. Conley R.R., Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 765–774; correction, Vol. 158. – P. 1759.

7. Davis J.M., Chen N. The effects of olanzapine on the 5 dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American and international trials // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62. – P. 757–771.
8. 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.
9. Glick I.D., Romano S.J., Simpson G. et al. Insulin resistance in olanzapine- and ziprasidone treated patients: results of a double-blind, controlled 6-week trial // 2001 Annual Meeting New Research Program and Abstracts. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2001. – NR261.
10. Goff D.C., Posever T., Herz L. et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 296–304.
11. Gureje O., Miles W., Keks N. et al. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: a randomized double-blind trial in Australia and New Zealand // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 61. – P. 303–314.
12. Guy W. (Ed.). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. – Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
13. Heinrichs D.W., Hanlon T.E., Carpenter W.T.Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome // *Schizophr. Bull.* – 1984. – Vol. 10. – P. 388–398.
14. Hirsch S.R., Kissling W., Bauml J. et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 516–523.
15. Ho B.-C., Miller D., Nopoulos P., Andreasen N.C. A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60. – P. 658–663.
16. Kay S.R., Rjszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
17. Keck P.Jr., Buffenstein A., Ferguson J. et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 140. – P. 173–184.
18. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
19. Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale // *Psychol. Rep.* – 1962. – Vol. 10. – P. 799–812.
20. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. (American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee). AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 388–391.
21. Pfizer: Dosage and administration, Geodon (ziprasidone HCl), p 25. <http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspLgeodon.pdf>.
22. Rey J.A. Antipsychotic therapy: a pharmacoeconomic perspective // *Am. Health Syst. Pharm.* – 2002. – Vol. 59, N 22, Suppl. 8. – P. S5–S9.
23. Sechter D., Peuskens J., Fleuret O. et al. (Amisulpride Study Group). Amisulpride versus risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study // *Neuropsychopharmacology.* – 2002. – Vol. 27. – P. 1071–1081; correction, 2003. – Vol. 28. – P. 611.
24. Simpson G.M., Angus J.W.S. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1970. – Vol. 212, Suppl. – P. 11–19.
25. Simpson G.M., O'Sullivan R.R., Home R.L. et al. Ziprasidone vs olanzapine in schizophrenia (abstract) // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. 305.
26. Simpson G.M., Weiden P.J., Pigott T. et al. Ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia: 6-month blinded continuation study // 2002 Annual Meeting New Research Program and Abstracts. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2002. – NR315.
27. Tandon R., Jibson M.D. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 9–26.
28. Tollefson G.D., Beasley C.M.Jr., Tamura R.N. et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1248–1254.
29. Tran P.V., Hamilton S.H., Kuntz A.J. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 407–418.
30. Volavka J., Czobor P., Sheitman B. et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 255–262.
31. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837–1847.

## OLANZAPINE VERSUS ZIPRASIDONE: RESULTS OF A 28-WEEK DOUBLE-BLIND STUDY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**A. Breier, P. H. Berg, J. H. Thakore, D. Naber, W. F. Gattaz, P. Cavazzoni,  
D. J. Walker, S. M. Roychowdhury, J. M. Kane**

**Objective:** The efficacy and safety of olanzapine were compared with those of ziprasidone. **Method:** This was a multicenter randomized, double-blind, parallel-group, 28-week study of patients with schizophrenia. Patients were randomly assigned to treatment with 10–20 mg/day of olanzapine or 80–160 mg/day of ziprasidone. The primary efficacy measure was the Positive and Negative Syndrome Scale total score. Secondary efficacy and safety measures included Positive and Negative Syndrome Scale subscales as well as mood, quality of life, and extrapyramidal symptom scales. Safety was evaluated by recording treatment-emergent adverse events and measuring vital signs and weight.

**Results:** The study was completed by significantly more olanzapine-treated patients (165 of 277, 59.6%) than ziprasidone-treated patients (115 of 271, 42.4%). At 28 weeks, the olanzapine-treated patients showed

significantly more improvement than the ziprasidone-treated patients on the Positive and Negative Syndrome Scale overall scale and all subscales and on the Clinical Global Impression ratings of severity of illness and improvement. The responder rate was higher for olanzapine than for ziprasidone. Extrapyramidal symptoms were not significantly different between groups in change-to-endpoint analyses, but results favored olanzapine on baseline-to-maximum changes. Weight change was significantly greater with olanzapine (mean=3.06 kg, SD=6.87) than with ziprasidone (mean = -1.12 kg, SD=4.70). Fasting lipid profiles were significantly superior in the ziprasidone group; there was no significant difference in fasting glucose level. **Conclusions:** Olanzapine treatment resulted in significantly greater psychopathology improvement and higher response and completion rates than ziprasidone treatment, while ziprasidone was superior for weight change and lipid profile.